Mikroverkapselung von Arzneistoffen durch Zertropfen von Flüssigkeitsstrahlen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften
der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Werner Bothe
aus Gielde

1983

UNIV.
CALIF.
SOC.

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41547611_0037

Mikroverkapselung von Arzneistoffen durch Zertropfen von Flüssigkeitsstrahlen

Dissertation
zur Erlangung des Grades eines Doktors
der Naturwissenschaften

der Fakultät für Chemie und Pharmazie
der Eberhard-Karls-Universität
zu Tübingen

vorgelegt von
Werner Bothe
aus Gielde

1983

Tag der mündlichen Prüfung:	19. Dezember 1983
Dekan:	Prof. Dr. J. Strähle
1. Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Graf
2. Berichterstatter:	Prof. Dr. E. Reinhard

Meinen Eltern gewidmet

Inhalt

1.	Einleitung	1
2.	Physikalische Grundlagen	3
2.1	Zerteilen von Flüssigkeiten mit Düsen	3
2.2	Auslaufen einer Flüssigkeit	4
2.3	Abtropfen von Flüssigkeiten	5
2.4	Der Zerfall von Flüssigkeitsstrahlen	8
2.4.1	Zertropfen von Flüssigkeiten	9
2.4.2	Zerwellen von Flüssigkeiten	11
2.5	Vergleich Abtropfen - Zertropfen	12
2.6	Notwendiger Druck und Dimensionierung der Pumpen bzw. Druckgefäße	13
3.	Geräte zur Herstellung von Mikrokapseln durch Zertropfen	17
3.1	Vibrator und Frequenzgenerator zur Schwingungserzeugung	17
3.2	Die Düse	20
3.3	Preßluft zur Flüssigkeitsförderung	22
3.4	Pumpen zur Flüssigkeitsförderung	23
3.5	Auffangbehälter	23
4.	Überwachung des Herstellungsprozesses	25
4.1	Überwachung und Regelung der Tropfenbildungsfrequenz	25
4.1.1	Überwachung des Strahlzerfalls mit einem Stroboskop	27
4.1.2	Überwachung des Strahlzerfalls mittels Lichtmeßverfahren	27
4.2	Verwendete Geräte zur Überwachung des Strahlzerfalls	30
4.2.1	Lichtschranke zur Messung der Tropfengröße und Überwachung der Tropfenfrequenz	30

4.2.2	Frequenzzähler	30
4.2.3	Oszilloskop	30
4.2.4	Transientenspeicher	30
4.2.5	YT-Schreiber	33
4.2.6	Integrator	33
4.3	Messung des Volumenstromes	33
4.4	Zertropfen von Flüssigkeiten mit Hilfe von Einstoffdüsen am Beispiel von Olivenöl	34 30
5.	Wandmaterialien und ihre Verarbeitung	41
5.1	Wandmaterialien	41
5.2	Auswahl des geeigneten Wandmaterials	41
5.3	Verfestigung der Kapselwand durch Fällung	47
5.4	Verfestigung der Kapselwand durch Abkühlen	48
5.5	Gelatine	49
5.5.1	Flüssiger Stickstoff als Kühlflüssigkeit	49
5.5.2	Äthanol als Kühlflüssigkeit	51
5.5.3	Petroläther als Kühlflüssigkeit	53
5.5.4	Ergebnis der Versuchsreihe	54
5.6	Agar-Agar	54
5.7	Alginate	55
5.8	Copolymerisate von Methacrylsäure und Methacrylsäureestern	55
5.9	Äthylcellulose	57
6.	Herstellung von Mikrokapseln	59
6.1	Mikroverkapselung von fetten Ölen und Paraffinum perliquidum	60
6.1.1	Gelatinekapseln	60
6.1.2	Mikroverkapselung von Paraffinum perliquidum mit Agar-Agar	63
6.1.3	Verkapselung von Erdnußöl mit Alginaten	64
6.1.4	Mikroverkapselung von Olivenöl mit Copolymerisaten	65

	der Methacrylsäure und ihrer Ester	
6.1.5	Cellulosederivate	70
6.1.5.1	Äthylcellulose	70
6.1.5.2	Celluloseacetatphthalat	72
6.2	Mikroverkapselung von Nicotinsäurediäthylamid	73
6.2.1	Nicethamid verkapselt mit Gelatine	73
6.2.2	Nicethamid verkapselt mit Natriumalginat	74
6.2.3	Ergebnis der Versuchsreihe	74
6.3	Mikroverkapselung von ätherischen Ölen	75
6.3.1	Kümmelöl verkapselt mit Gelatine	75
6.3.2	Kümmelöl verkapselt mit Natriumalginat	76
6.3.3	Thymianöl verkapselt mit Natriumalginat	79
7.	Prüfung der Mikrokapseln	80
7.1	Mikroskopische Teilchenanalyse	80
7.2	Gehaltsbestimmungen	86
7.2.1	Bestimmung des Erdnußöls in Gelatinekapseln	86
7.2.2	Gehaltsbestimmung von Nicethamid in Gelatinekugel	86
7.2.3	Gehaltsbestimmung der ätherischen Öle mit Gaschromatographie	86
7.2.1	Gehaltsbestimmung von Thymianöl in Alginatkapseln	88
7.2.2	Gehaltsbestimmung von Kümmelöl in Alginatkapseln	88
7.3	Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen von den Mikrokapseln	91
8.	Zusammenfassung	97
Anhang:	Verzeichnis der Abkürzungen	
	Literaturverzeichnis	

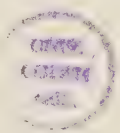
1. Einleitung

Der Begriff "Mikrokapseln" wurde von Green und Schleicher 1953 geprägt, als es ihnen gelang, in Gelatinelösung mikroskopisch fein emulgierte Öltröpfchen durch Koazervierung mit einer dünnen Gelatineschicht zu umhüllen. Dieser Begriff hat eine Ausweitung erfahren. Im allgemeinen werden als Mikrokapseln Teilchen bezeichnet, die einen Durchmesser zwischen etwa 1 und 5000 µm haben (1). Sie bestehen aus einer festen Hülle, die mit einer Flüssigkeit, einem Feststoff oder einem Gas gefüllt sein kann. Als Hülle werden natürliche oder synthetische Polymere verwendet, und mit dieser Wahl werden die Eigenschaften der Kapselwand beeinflußt. Die Kapseln können dicht, semipermeabel oder permeabel sein. Sie schließen sich durch ihre Größe und Eigenschaften an die Gelatine- und Stärkekapseln einerseits und an die Nanokapseln und Liposomen andererseits an.

Ebenso wie die Eigenschaften der Kapselwand variieren auch die Formen der Mikrokapseln. Die äußere Form hängt sowohl vom Inhalt als auch vom Herstellungsverfahren ab. Paraffinhaltige Mikrokapseln, die durch Komplexkoazervation von Gelatine und Gummi arabicum hergestellt werden, haben eine typische Zitronenform (3); werden kristalline Stoffe verkapselt, so prägen die Kristalle die Kapselform.

Diese kurze Beschreibung der Eigenschaften von Mikrokapseln deutet schon auf die vielfältigen Anwendungsmöglichkeiten hin. Sie reichen von der Herstellung von Reaktionsdurchschreibepapier bis zur Mikroverkapselung von Enzymen und lebenden Zellen. Da jeder Verwendungszweck und jeder zu verkapselnde Stoff eigene Anforderungen an die Kapselwand stellt, wurde eine fast unüberschaubare Zahl von Verfahren entwickelt und als Patente angemeldet, die in der einschlägigen Literatur in Zusammenfassungen (4,5) beschrieben sind.

Meine Aufgabe ist es, flüssige Arzneistoffe mit einem Verfahren



so zu umhüllen, daß gleich große Mikrokapseln entstehen, die gleiche Mengen Arzneistoff enthalten. Mit dem gesuchten Verfahren soll eine möglichst große Zahl von Substanzen verarbeitet werden und durch die Auswahl und Kombination möglichst vieler Wandmaterialien sollen die Eigenschaften der Mikrokapseln beliebig variiert werden können. Der Prozeß soll kontinuierlich ablaufen und jederzeit steuerbar sein.

Eine geeignete Methode zur Mikroverkapselung von Arzneistoffen ist in dem Aufsatz "Application of vibration to the encapsulation process" von Robert D. Dietert (8) beschrieben. Dort wird mit einer Zweistoffdüse gearbeitet. Aus der inneren Düse strömt ein Mineralöl als Füllung und aus der äußeren eine Lösung von Natriumalginat und Polyvinylalkohol als Wandmaterial. Der entstehende Flüssigkeitsstrahl wird mit Hilfe von Schwingungen zertropft, und die entstehenden Kapseln werden in einem Härtebad aufgefangen und isoliert.

In der Literatur sind noch weitere Verfahren beschrieben, bei denen durch Zertropfen von Flüssigkeitsstrahlen Mikrokapseln hergestellt werden (6,7,9,10). Dort wird die Mikroverkapselung zur Lösung spezieller Probleme angewendet. Außerdem liegen Patente vor (9-13).

Obwohl eine umfangreiche Literatur auf diesem Gebiet vorliegt, ist dort nicht beschrieben, wie Mikrokapseln durch Zertropfen von Flüssigkeitsstrahlen planvoll hergestellt werden können, wie also ein Verkapselungsproblem anhand von nachvollziehbaren Regeln gelöst werden kann.

Ziel dieser Arbeit ist es, die theoretischen Grundlagen für die Mikroverkapselung durch Zertropfen von Flüssigkeitsstrahlen zusammenzustellen und anschließend im praktischen Versuch anhand von einigen Arzneistoffen zu überprüfen, wie Größe, Füllungsgrad und Kapseleigenschaften durch das Wandmaterial und die Herstellungsparameter Strömungsgeschwindigkeit und Schwingungsanregung beeinflußt werden können.

2. Physikalische Grundlagen

2.1 Zerteilen von Flüssigkeiten mit Düsen

Bei der Flüssigkeitszerteilung wird zwischen den fünf verschiedenen Zuständen Auslaufen, Abtropfen, Zertropfen, Zerwellen und Zerstäuben unterschieden. Der Zustand, in dem eine Düse betrieben wird, ist abhängig von ihrem Durchmesser, der Grenzflächenspannung, Viskosität und Dichte der Flüssigkeit, sowie von der Austrittsgeschwindigkeit aus der Düse. Bei großem Düsendurchmesser und kleiner Austrittsgeschwindigkeit ist nur ein Teil des Düsenquerschnitts mit Flüssigkeit gefüllt, es kann Luft in die Düse eindringen und die Flüssigkeit läuft aus. Bei kleinen Düsen und kleiner Austrittsgeschwindigkeit ist immer der gesamte Querschnitt mit Flüssigkeit gefüllt und an der Düsenmündung bildet sich ein Tropfen, der bei einem bestimmten Gewicht abtropft. Erhöht man die Strömungsgeschwindigkeit, so bildet sich ein glatter Strahl, der infolge von Einschnürungen, die in bestimmten Abständen auftreten, in Tropfen zerfällt. Dieses Zertropfen des Flüssigkeitsstrahls geht in das Zerwellen und schließlich in das Zerstäuben über, wenn die Austrittsgeschwindigkeit immer weiter erhöht wird und dadurch die anfänglich laminare Strömung in eine turbulente Strömung übergeht. Eine Übersicht über den Zerteilungsvorgang gibt ein Diagramm (18), in dem die von-Ohnesorge-Kennzahl Oh über der Reynolds-Zahl Re aufgetragen ist.(Abb.1)

Für die Herstellung von gleichgroßen Mikrokapseln sind nur zwei Zustände interessant: das Abtropfen und das Zertropfen. Um die Grenzen zwischen den einzelnen Düsenzuständen zu verdeutlichen, ist es notwendig, auch die Zustände "Auslaufen" und "Zerwellen" zu beschreiben.

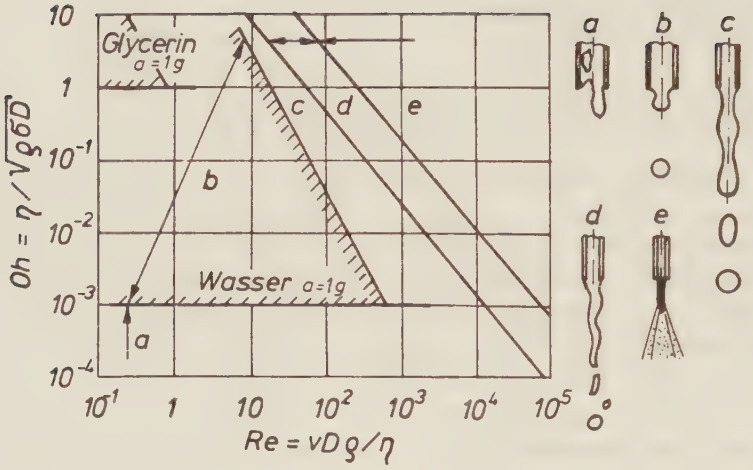


Abb.1. Übersicht über die Flüssigkeitszerteilung im Re,Oh-Diagramm
a Auslaufen, b Abtropfen, c Zertropfen, d Zerwellen, e Zerstäuben

2.2 Auslaufen einer Flüssigkeit

Bei Düsen mit einem Durchmesser kleiner als D' ist der gesamte Düsenquerschnitt mit Flüssigkeit gefüllt, selbst wenn der Flüssigkeitsdurchsatz den Wert 0 annimmt. Überschreitet der Düsendurchmesser den Grenzdurchmesser D', dann reicht die Wirkung der Oberflächenspannung nicht mehr aus, die Flüssigkeitsoberfläche zu stabilisieren. Es tritt Luft in die Düse ein, die Flüssigkeit läuft aus und es werden ungleichmäßige Tropfen gebildet. Ein Eindringen von Luft kann bei großen Düsen verhindert werden, indem der Flüssigkeitsdurchsatz auf einen Mindestwert erhöht wird. In diesem Fall unterstützt der Staudruck die Wirkung der Oberflächenspannung, die Flüssigkeitsoberfläche zu stabilisieren.

Die Auslaufgrenze für Flüssigkeiten wurde an Düsen unter den verschiedensten Bedingungen von Walzel und Michalski (20) experimentell ermittelt und mit Hilfe der Weberzahl angegeben. Für die Beziehung zwischen Grenzdurchmesser und Weberzahl gilt folgende Gleichung:

$$D' = \sqrt{\frac{We_1 \cdot \sigma}{\rho \cdot a}} \qquad (1)$$

Ist der Durchsatz 0, dann erreicht die Weberzahl den Grenzwert $We_1 = 28$. Bei zunehmender Ausströmungsgeschwindigkeit wird die Weberzahl größer und läßt sich nach (20) als Potenzfunktion schreiben:

$$We_1 = C_1 \cdot v^{*n} \cdot a^{*m} = 151 \cdot v^{*0,11} \, a^{*0,022} \qquad (2)$$

Beschleunigungsskennzahl: $a^* = \frac{a \cdot \eta^4}{\sigma^3 \cdot \rho}$

Geschwindigkeitskennzahl: $v^* = \frac{v^4 \cdot \rho}{a \cdot \sigma}$

Ist der Ausdruck $v^{*0,11} \, a^{*0,022} < 0,19$, so ist $We_1 = 28$.
Mit diesen Formeln kann der Grenzwert bestimmt werden, bei dem Auslaufen eintritt.

2.3 Abtropfen von Flüssigkeiten

Ist der Düsendurchmesser kleiner als der kritische Düsendurchmesser D', dann bildet sich bei kleinen Strömungsgeschwindigkeiten an der Düse ein Tropfen, der langsam anwächst, aber auf Grund der Grenzflächenspannung an der Düse hängen bleibt. Erst wenn das Gewicht des Tropfens größer als die Haftkraft wird, tropft er ab.

Für den Gleichgewichtszustand gilt als Näherung:

$$\text{Tropfengewicht} = \text{Haftkraft}$$

$$m \cdot g = \pi \cdot D \cdot \sigma \qquad (3)$$

Das Gewicht des fallenden Tropfens ist kleiner als das Gewicht des hängenden Tropfens, weil beim Abtropfen ein Rest der Flüssigkeit an der Düse hängen bleibt. Lohnstein (22) hat eine Theorie zur genauen Berechnung der Größe von hängenden und fallenden Tropfen aufgestellt, die von Harkins und Brown (23) aufgegriffen wurde. Danach errechnen sich die Tropfenmasse und der Tropfendurchmesser nach den Formeln:

$$m = \frac{\pi \cdot D \cdot \sigma}{g} \cdot f\left(\frac{r}{a}\right) \qquad (4)$$

$$d = \sqrt[3]{\frac{6 \cdot D \cdot \sigma}{g \cdot \rho} \cdot f\left(\frac{r}{a}\right)} \qquad (5)$$

Der Korrekturfaktor f(r/a) kann aus Abb. 2 entnommen werden, die Kapillaritätskonstante a ist ein stoffspezifischer Wert und errechnet sich nach der Formel:

$$a = \sqrt{\frac{2\,\sigma}{\rho\, g}} \qquad (6)$$

Für Wasser ist a = 3,8546 mm.

Bei der Benutzung dieser Formeln ist zu beachten, daß sie von Lohnstein und von Harkins und Brown entwickelt wurden, um mit Hilfe des Tropfengewichts die Oberflächenspannung von Flüssigkei-

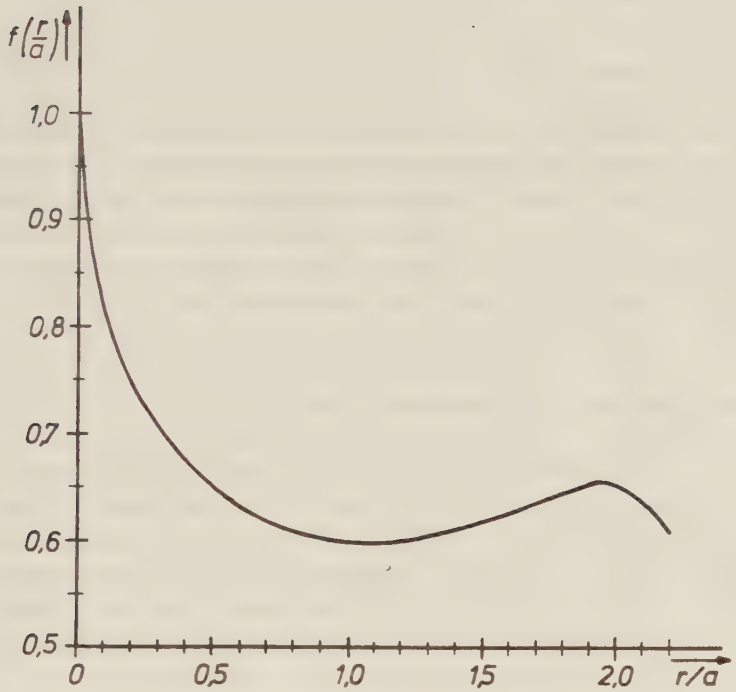


Abb.2 Korrekturfaktor $f(\frac{r}{a})$ beim Tropfengewicht nach Harkins und Brown

ten zu bestimmen. Diese Formeln gelten nur bei sehr kleinen Strömungsgeschwindigkeiten, bei denen keine dynamischen Effekte den Abtropfvorgang stören. Der Einfluß der Strömungsgeschwindigkeit auf die Tropfengröße wurde von weiteren Arbeitskreisen (24,25) untersucht.

Für überschlägige Rechnungen zur Dimensionierung von Düsen genügt

aber Gleichung (2), da für kleine Düsendurchmesser f(r/a) gegen 1 strebt und Glg.(3) nur für sehr langsame Strömungsvorgänge Gültigkeit hat. Für die Tropfengröße gilt:

$$d = \sqrt[3]{\frac{6\ D\ \sigma}{\rho\ a}} \qquad (7)$$

Für rotierende Düsen kann in Gleichung (5) und (7) die Zentrifugalbeschleunigung anstelle der Erdbeschleunigung g eingesetzt werden. Für die gleiche Düse errechnen sich bei höheren Beschleunigungen entsprechend kleinere Tropfendurchmesser. Es ist aber anhand der Formel (1) zu prüfen, ob die Düse noch im Betriebszustand "Abtropfen" arbeitet oder ob sie ausläuft.

2.4 Der Zerfall von Flüssigkeitsstrahlen

Während beim langsamen Abtropfen der Vorgang als statisches System betrachtet wird und dadurch einer mathematischen Beschreibung zugänglich wird, treten beim Zerfall von Flüssigkeitsstrahlen durch Zertropfen, Zerwellen und Zerstäuben dynamische Effekte in Form von Trägheitskräften in den Vordergrund (29). Sämtliche Strömungsvorgänge in der Hydrodynamik können mit Hilfe der Navier-Stokeschen Gleichung beschrieben werden. Sie lautet in der allgemeinsten Form:

$$\frac{\partial \vec{v}}{\partial t} + \text{grad}\ \frac{\vec{v}^2}{2} - \vec{v} \times \text{rot}\ \vec{v} = \vec{K} - \frac{1}{\rho}\ \text{grad}\ p + \frac{4}{3}\frac{\eta}{\rho}\ \text{grad div}\ v - \frac{\eta}{\rho}\ \text{rot rot}\ \vec{v}$$

Für diese allgemeine Bewegungsgleichung der Hydrodynamik existieren keine strengen Lösungen. Grundsätzliche Untersuchungen über den Strahlzerfall und Lösungsansätze für diese Gleichung stammen von Rayleigh (27) und Weber (28).

2.4.1 Zertropfen von Flüssigkeiten

Wird beim Abtropfen die Strömungsgeschwindigkeit ständig erhöht, dann folgen die Tropfen immer schneller aufeinander, bis sich schließlich an der Düse ein Strahl bildet, der wiederum in Tropfen zerfällt. Dieser Zustand wird als Zertropfen bezeichnet. Bestimmungsgleichungen für die Strömungsgeschwindigkeit , bei der das Abtropfen in das Zertropfen übergeht, wurden von verschiedenen Autoren (20,21,46,47) angegeben (s. 2.1.6).
Dieser Übergang kann auch visuell verfolgt werden, denn während beim Abtropfen der hängende Tropfen die ganze Düse benetzt, strömt beim Zertropfen ein glatter Strahl aus der Düse, dessen Durchmesser an der Düsenmündung dem inneren Düsendurchmesser gleich ist. Auf Grund der Oberflächenspannung, die bestrebt ist, die Flüssigkeitsoberfläche so klein wie möglich zu halten, kommt es in bestimmten Abständen von der Düse zu Einschnürungen und Strahlverdickungen, und schließlich zerfällt der Strahl in einzelne Tropfen. Weber (28) bezeichnet die Länge von der Düse bis zur Zertropfstelle als Zertropflänge L. Zwischen Zertropflänge L, Zertropfzeit T und Strahlgeschwindigkeit Us besteht folgende Beziehung:

$$T = \frac{L}{Us}. \qquad (8)$$

Ausschlaggebend für den Strahlzerfall ist die Wellenbildung an der Flüssigkeitsoberfläche, und somit ist für die Berechnung der Tropfengröße die Wellenlänge maßgebend. Für reibungsfreie Flüssigkeiten und Strahlen mit rotationssymmetrischer Störung gilt nach (28) für die optimale Wellenlänge:

$$\lambda_{opt} = \pi\sqrt{2}D = 4{,}44\ D \qquad (9)$$

Für zähe Flüssigkeiten gilt:

$$\lambda_{opt} = \pi \sqrt{2} D \sqrt{1 + \frac{3 \eta}{\sqrt{\rho \sigma D}}} \qquad (10)$$

Da das Flüssigkeitsvolumen von zerfallendem Strahl und gebildeten Tropfen gleich bleibt, errechnet sich der Tropfendurchmesser nach (32):

$$d = \sqrt[3]{1{,}5 \, D^2 \, \lambda_{opt}} \qquad (11)$$

Für niedrigviskose Flüssigkeiten gilt:

$$d = 1{,}89 \, D \qquad (12)$$

Beim natürlichen Strahlzerfall streut die Zerfallswellenlänge um den Wert λ_{opt} und damit streut auch der Tropfendurchmesser um einen bestimmten Wert. Außerdem bilden sich noch Sekundärtröpfchen, deren Durchmesser ca. 1/10 des Durchmessers der Haupttropfen beträgt(18).

Damit gleich große Tropfen erzeugt werden, kann der Strahlzerfall durch Schwingungsanregung gefördert werden. Dies wird z.B. durch axiale Vibration der Düse erreicht. Für die Schwingungsanregung reicht eine Amplitude von 5 bis 10 µm (18).

Zusammenfassend kann gesagt werden, daß der Tropfendurchmesser beim Zertropfen hauptsächlich vom Düsendurchmesser abhängig ist. Die Viskosität hat ebenfalls einen Einfluß auf den Tropfendurchmesser. Da die Viskosität stark temperaturabhängig ist, muß evtl. der Temperatureinfluß mitberücksichtigt werden.

Die Temperaturabhängigkeit der Oberflächenspannung (Wasser $-0{,}154 \cdot 10^{-3}$ N m^{-1}/°C und der Dichte (Raumausdehnungskoeffizient von Wasser: $0{,}18 \cdot 10^{-3}$ 1/°C). können bei der Berechnung der Tropfengröße vernachlässigt werden.

Die Schwingungsanregung durch Vibration fördert den Strahlzer-

fall. Durch Änderung der Störfrequenz ist es nicht möglich, beliebige Tropfendurchmesser zu erzeugen. Vielmehr muß die Störschwingung auf die optimale Wellenlänge abgestimmt werden, damit gleich große Tropfen entstehen. Die Abhängigkeit der Frequenz von der Wellenlänge und der Strömungsgeschwindigkeit beschreibt Gleichung (13):

$$f = \frac{v}{\lambda_{opt}} \qquad (13)$$

2.4.2 Zerwellen von Flüssigkeiten

Wird beim Zertropfen der Flüssigkeitsdurchsatz darüber hinaus gesteigert, dann treten unter dem Einfluß der Luft einseitig wellenförmige Anfangsstörungen auf. Sie sind bestrebt, den Strahl zu verbiegen (30). Das Ergebnis sind ungleichmäßige Tropfen.
Über die Grenze zwischen Zertropfen und Zerwellen existieren unterschiedliche Geraden (29,31), aber keine mathematische Beschreibung. Die Gerade, die im Re,Oh-Diagramm (Abb.1) zwischen den Zuständen Zertropfen und Zerwellen eingezeichnet ist, geht auf Ohnesorge (29) zurück und wurde in die Literatur (18,20,48) übernommen.
Nach (30) ist die Grenze zwischen Zertropfen und Zerwellen nicht eindeutig zu bestimmen, da der Übergang nicht scharf abgegrenzt ist. Deshalb können diese Angaben nicht als absolute Gesetzmäßigkeiten angesehen werden. Sie sollen lediglich zur Orientierung dienen. Dies gilt ebenfalls für die Gleichungen (1),(2).

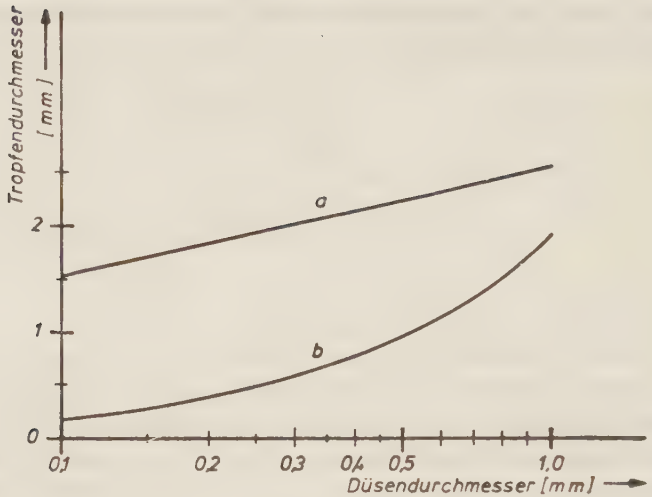


Abb.3 Abhängigkeit des Tropfendurchmessers von Wasser vom Düsendurchmesser und vom Betriebszustand der Düse. a Abtropfen, b Zertropfen.

2.5 Vergleich Abtropfen - Zertropfen

In Abb.3 ist die Größe von Wassertropfen in Abhängigkeit vom Düsendurchmesser dargestellt. Die Kurve für das Abtropfen wurde nach Gleichung (4) berechnet. Sie zeigt, daß der Tropfendurchmesser beim Abtropfen nur geringfügig durch eine Variation des Düsendurchmessers beeinflußt werden kann. Um z.B. den Tropfendurchmesser auf ein Zehntel zu senken, müßte der Düsendurchmesser auf ein Tausendstel verkleinert werden. Dabei ist zu beachten,

daß für die Berechnung der Tropfengröße der äußere Düsendurchmesser maßgebend ist. Außerdem muß sichergestellt sein, daß benetzende Flüssigkeiten nicht außen an der Düse hochkriechen können und dadurch zu größeren Tropfen anwachsen.
Beim Zertropfen zeigt sich dagegen eine starke Abhängigkeit des Tropfendurchmessers vom Düsendurchmesser. Die Kurve b wurde nach Gleichung (12) berechnet.
Sowohl durch das Abtropfen als auch durch das Zertropfen lassen sich gleich große Tropfen erzeugen. Aus Abb.3 geht hervor, daß beim Abtropfen große Tropfen und damit auch "große Mikrokapseln" entstehen. Wegen der Tropfengröße und der geringen Produktionsrate ist dieser Düsenzustand für die Herstellung von Mikrokapseln ungeeignet.
Mit Hilfe von Kurve b läßt sich der untere Kapseldurchmesser von Mikrokapseln abschätzen, die durch Zertropfen hergestellt werden können. Er ist begrenzt durch die Leistung der verwendeten Fördereinrichtung , durch die zu verarbeitenden Substanzen und durch den kleinsten Düsendurchmesser, der technisch herstellbar ist. Außerdem ist bei der Benutzung von Düsen zu beachten, daß die Verstopfungsgefahr bei kleinen Düsen steigt.
Bei Düsen mit einem Durchmesser von 0,1 mm haben Wassertropfen einen Durchmesser von 189 µm. Flüssigkeiten mit höherer Viskosität liefern bei gleichem Düsendurchmesser (vgl. Glg (10)) größere Tropfen.

2.6 Notwendiger Druck und Dimensionierung der Pumpen bzw. Druckgefäße

Für die Dimensionierung der Fördereinrichtungen - wie Druckgefäße und Pumpen - ist es wichtig, den Druck zu kennen, der notwendig ist, um im Gebiet des Strahlzerfalls zu arbeiten. Dieser Druck errechnet sich aus dem Düsendurchmesser und der Strömungsge-

schwindigkeit nach dem Hagen-Poiseuilleschen Gesetz.

$$\Delta p = \frac{32 \eta l v}{D^2} \qquad (14)$$

Der größte Druckabfall findet an der engsten Stelle der Düse statt. Ihre Abmessungen sind für die Berechnung relevant. Der Wert für die Strömungsgeschwindigkeit soll aus dem Re,Oh-Diagramm entnommen werden.
Dazu werden die Geraden a und b eingezeichnet. Sie grenzen nach (31) den Bereich für den gleichmäßigen Strahlzerfall ab. Außerdem wird die Gerade d eingetragen, die nach (29) die Grenze zwischen Zertropfen und Zerwellen darstellt.
Als Beispiel soll für eine Düse mit einer Bohrung von 0,2 mm Durchmesser (Länge l der Bohrung 2 mm) und Olivenöl (η = 81,8 mPas, σ = 0,0358 N/m, ρ = 0,918 g/cm³) der Druckverlust in der Düsenmündung berechnet werden. Diese Betriebsbedingungen werden mit der von-Ohnesorge-Kennzahl beschrieben:

$$Oh = \frac{\eta}{\sqrt{\rho \sigma D}} \qquad (15)$$

Für dieses Beispiel ist Oh = 1,01. Der Wert wird als Gerade d in das Re,Oh-Diagramm eingetragen. Die Geraden a, b und c müssen verlängert werden, damit sie sich mit der Geraden d schneiden.
Aus den Reynoldszahlen, die sich aus diesen Schnittpunkten ergeben, werden die Strömungsgeschwindigkeiten nach Gleichung (16) berechnet. Mit Gleichung (14) läßt sich der jeweilige Druckverlust in der Düsenmündung errechnen.

$$v = \frac{Re \eta}{D \rho} \qquad (16)$$

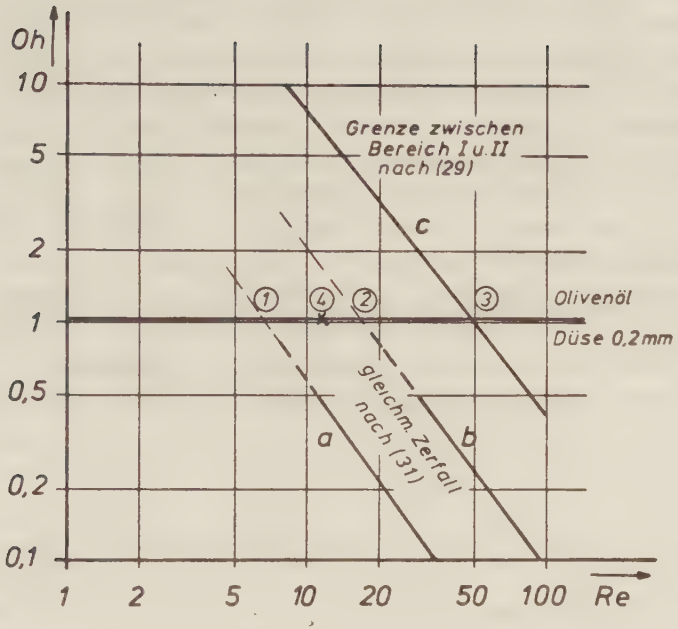


Abb.4 Re,Oh-Diagramm zur Bestimmung des notwendigen Drucks, um die Düse im Bereich des Zertropfens zu betreiben.

Schnittpunkte		1	2	3	4
Reynoldszahl	Re	6,5	18	50	11,5
Strömungsgeschw.	m/s	2,9	8,05	22,3	5,08
Druckverlust	bar	3,8	10,5	29,3	6,6

Der Schnittpunkt 1 gibt einen Richtwert für den Minimaldruck an, der notwendig ist, um Düsen im Bereich des Zertropfens zu betrei-

ben. Die praktischen Versuche ergaben etwas höhere Werte (Schnittpunkt 4) für den Übergang Abtropfen-Zertropfen. Dies liegt unter anderem daran, daß die Werte von Naefe (31) für andere Flüssigkeiten bestimmt wurden und seine Angaben von mir extrapoliert wurden. Die Schnittpunkte 2 und 3 geben die oberen Werte für gleichmäßigen Strahlzerfall nach (31) und (29) und damit für den maximal notwendigen Druck an.
Mit Hilfe des Re,Oh-Diagramms ist es möglich, festzustellen, welcher Druck notwendig ist, um die Düse in einem bestimmten Zustand zu betreiben. Für die in der Literatur (18,20,21, 29,31,46,47) angegebenen Gleichungen ist es allerdings sinnvoll, Sicherheitszuschläge mit einzurechnen, insbesondere dann, wenn die Düse nicht im üblichen Bereich ($10^{-3} < Oh < 1$) betrieben wird.

3.Geräte zur Herstellung von Mikrokapseln durch Zertropfen

Von den für die Herstellung der Mikrokapseln notwendigen Geräten sind die wichtigsten nicht im Handel erhältlich und mußten von mir entwickelt und gebaut werden. Die Anforderungen an diese Geräte ergeben sich aus den theoretischen Überlegungen, die am Anfang beschrieben wurden.

3.1 Vibrator und Frequenzgenerator zur Schwingungserzeugung

Vibrator: Vibro-Mischer Typ E1
Hersteller: Bopp & Reuther GmbH, Mannheim-Waldhof
Technische Daten:
Spannung 220 V
Frequenz 50 Hz

Mit dem Vibrator wird die Düse und damit der Flüssigkeitsstrahl in axiale Schwingungen versetzt. Der Vibrator schwingt mit der Frequenz der Versorgungsspannung, bei Netzbetrieb also mit 50 Hz. Um andere Frequenzen zu erzeugen, muß der Vibrator mit einem Frequenzgenerator gesteuert werden.

Für diesen Zweck wurde ein Frequenzgenerator entwickelt, bei dem die Frequenzen zwischen 7 Hz und 4,2 kHz frei wählbar sind und der eine Ausgangsleistung von 110 W liefert. Die Ausgangsspannung ist abhängig von der Belastung und von der Frequenz. Bei 7 Hz und Leerlauf ist U_{ss} = 280 V.

Um eine so hohe Ausgangsleistung erzeugen zu können, wurde als Ausgangstransistor ein Hochleistungsfeldeffekttransistor (Power MOSFET) vom Typ HPWR-6504 eingesetzt. Mit Hilfe eines Hochleistungstransistors ist es erst möglich, große Spannungen und Ströme zu schalten. Power MOSFETs haben gegenüber bipolaren Transistoren den Vorteil, daß sie einen kleineren Durchgangswiderstand und damit eine geringere Verlustleistung haben. Bei ihnen

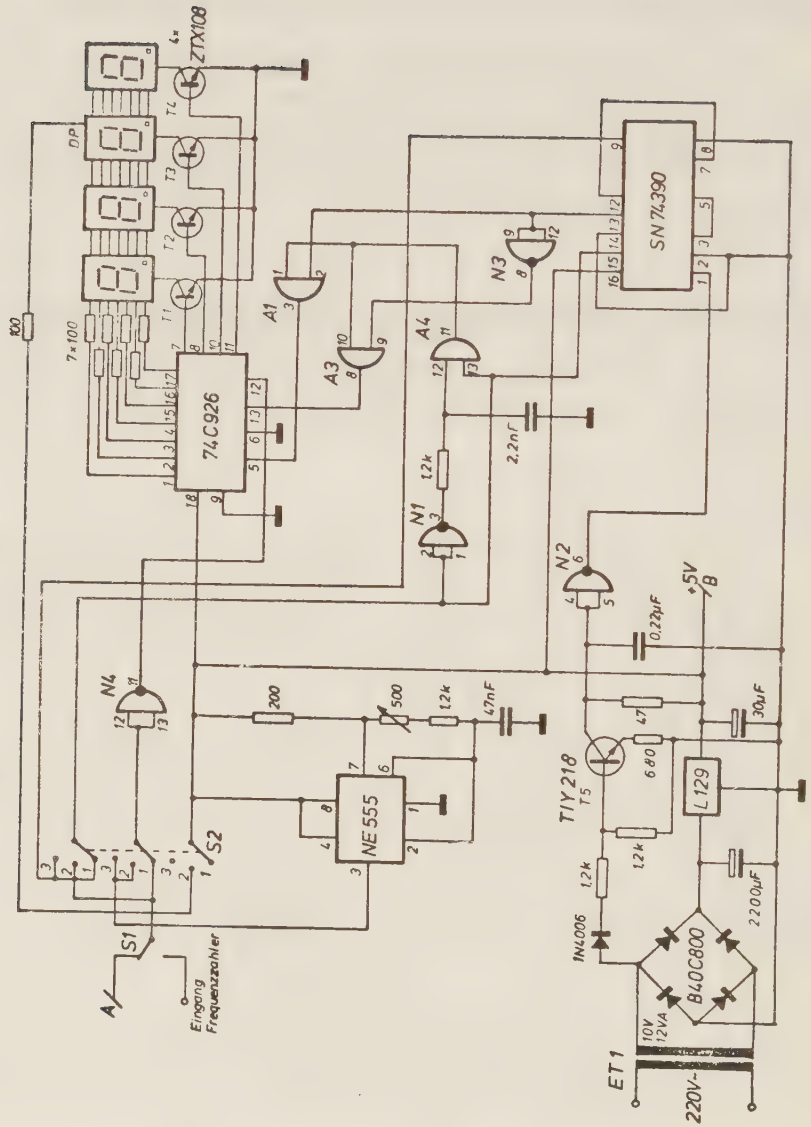


Abb. 5 Schaltplan vom Frequenzzähler im Frequenzgenerator

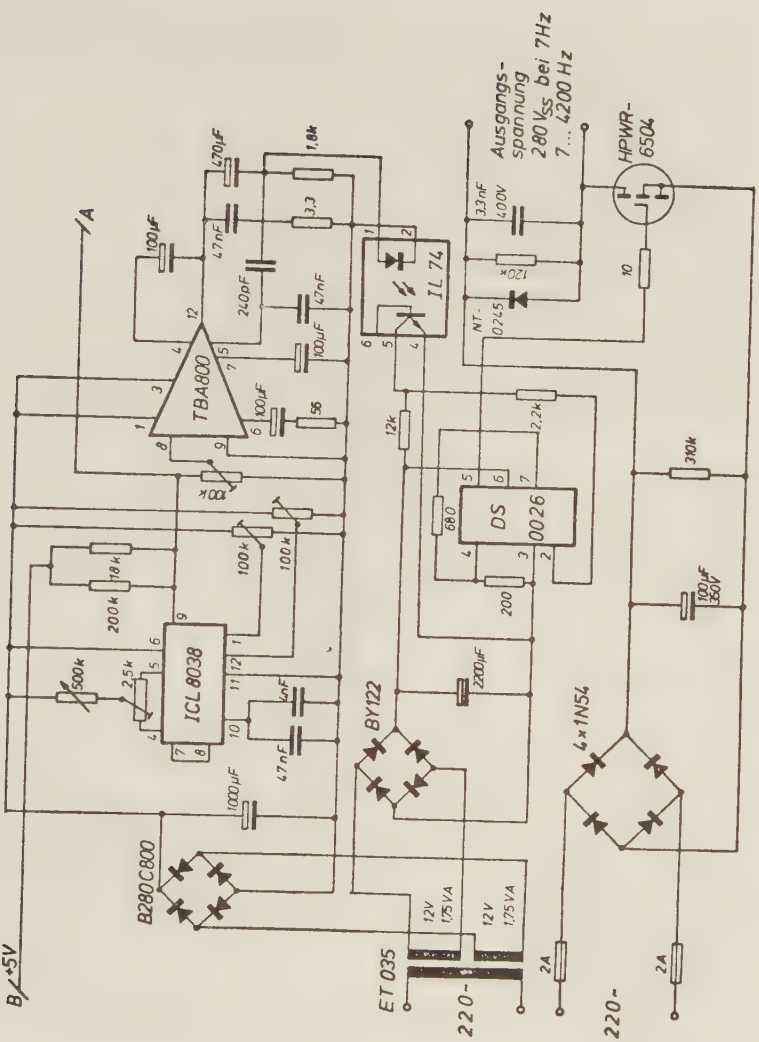


Abb. 6 Schaltplan vom Frequenzgenerator

tritt auch nicht das "Second Breakdown" Phänomen auf; dadurch sind sie besonders geeignet, kapazitive und induktive Lasten, wie sie der Vibrator darstellt, zu schalten.
Zur Schwingungserzeugung wurde der Funktionsgenerator ICL 8038 CC verwendet. Bei diesem Baustein handelt es sich um einen integrierten Schaltkreis zur Erzeugung von Rechteck-, Dreieck- und Sinusschwingungen. Die Frequenz kann durch externe Beschaltung in einem Bereich von 0,001 Hz bis 1 MHz eingestellt werden. Die so erzeugte Schwingung wird mit dem Verstärker TBA 800 verstärkt. Über den Optokoppler (IL 74) und das Treiber-IC (DS0026) wird der Ausgangstransistor gesteuert. Der Optokoppler dient dazu, den Niederspannungsteil vom Hochspannungsteil galvanisch zu trennen.

Mit dem eingebauten Frequenzzähler können die Frequenz und die Periodendauer der erzeugten Schwingung gemessen und überwacht werden. Dazu werden die Schwingungen vom Dezimalzähler (SN 74390) gezählt; das IC 74C926 steuert die digitale Anzeige.

3.2 Die Düse

Bei der Mikroverkapselung von Flüssigkeiten sollen echte Kapseln mit Hülle und Füllung entstehen. Dafür ist es notwendig, Zweistoffdüsen zu verwenden. Da zwei Phasen gleichzeitig aus der Düse strömen, beeinflußt nicht nur der Düsendurchmesser, sondern auch die Bauform der Düse die Größe der Mikrokapseln.
Bei Zweistoffdüsen wird zwischen Düsen mit innerer Mischung*)

---

*) In diesem Fall sollen die zwei Phasen nicht miteinander gemischt werden, sondern nur zusammentreten. Im Bereich der laminaren Srömung tritt auch keine Mischung der beiden Phasen ein, sondern sie fließen nebeneinander her.

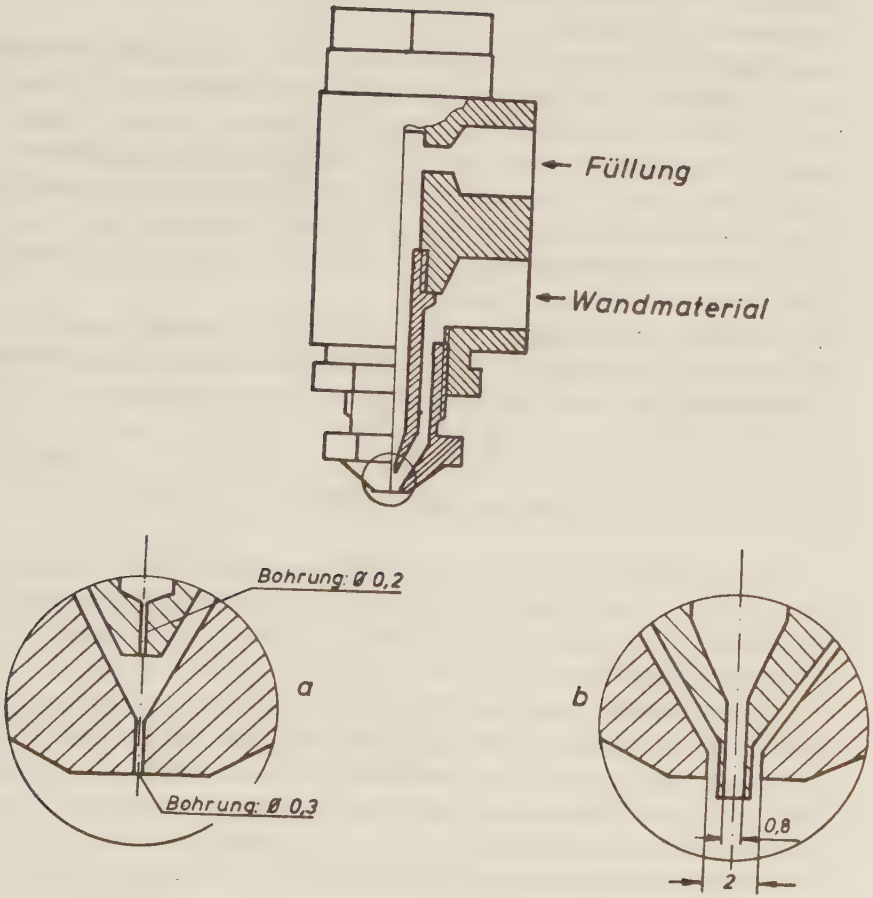


Abb. 7 Zweistoffdüse mit innerer Mischung (a) oder äußerer Mischung(b)

oder äußerer Mischung unterschieden. Im Prinzip ist es gleichgültig, ob Düsen mit innerer oder mit äußerer Mischung verwendet werden, da mit beiden Mikrokapseln hergestellt werden können. Die Düsen mit äußerer Mischung bieten den Vorteil, daß evtl. Reaktionen zwischen Wandmaterial und Füllung erst außen an der Düse stattfinden und sie deshalb nicht so leicht verstopfen. Düsen mit innerer Mischung lassen sich dagegen leichter mit kleineren Bohrungen herstellen.
Als Düse wird eine SCHLICK-Zweistoffdüse (Abb.7) der Modellreihe 970 verwendet. Die erhältlichen Flüssigkeitseinsätze bieten die Möglichkeit, die Düse als Zweistoffdüse mit innerer oder mit äußerer Mischung zu betreiben. Es werden Flüssigkeitseinsätze mit Bohrungen von 0,3 mm und 0,8 mm in normaler und verlängerter Ausführung verwendet. Die mitgelieferte Luftkappe hat eine Bohrung von 2 mm Durchmesser. Bei der Mikroverkapselung entstehen "Minikapseln" von etwa 3 mm.
Um kleinere Kapseln zu erzielen, wurde in unserer Werkstatt ein spezieller Flüssigkeitseinsatz mit einer 0,2 mm Bohrung und eine "Luftkappe" mit einer Bohrung von 0,3 mm angefertigt.

3.3 Preßluft zur Flüssigkeitsförderung

Preßluft bietet eine Möglichkeit, Flüssigkeiten pulsationsfrei zu befördern. Die Preßluft wird aus Preßluftflaschen (200 bar) entnommen und läßt sich mit einem Druckminderungsventil zwischen 0 - 50/100 bar regeln.
Als Flüssigkeitsreservoir dienen zwei Hochdruckautoklaven (600 bar), in die jeweils ein Steigrohr eingebaut wird. Mit Hilfe der Preßluft wird die Flüssigkeit durch das Steigrohr zur Düse gefördert. Ein Nadelventil zwischen dem Autoklaven und der Düse dient zur Feineinstellung.
Mit Hilfe dieser Fördereinrichtung ist es möglich, den Druck zu

erzeugen, der bei zäheren Flüssigkeiten notwendig ist, um die Düsen im Bereich des Zertropfens zu betreiben(vgl.2.6).
Allerdings ist es schon allein aus Sicherheitsgründen angenehmer, mit Pumpen zu arbeiten.

3.4 Pumpen zur Flüssigkeitsförderung

Verder Micropump
Vertrieb: Verder Deutschland GmbH
Technische Daten:

Pumpenkopf PC 10/453/3	
Gleichstromantrieb 53	0 - 24 V
	0 - 2 A
Förderleistung:	1.5 - 30 ml/min max. 10.0 bar

Bei diesen Pumpen handelt es sich um magnetisch angetriebene Zahnradpumpen. Sie sind selbstansaugend, trockenlaufsicher und haben eine gute chemische Beständigkeit. Da sie praktisch pulsationsfrei arbeiten und ihre Förderleistung im gewünschten Bereich (gleichmäßiger Zerfall nach (31)) liegt, sind sie für die Herstellung der Mikrokapseln geeignet.

3.5 Auffangbehälter

Es werden unterschiedliche Auffangbehälter (siehe Abb.14 und 15) verwendet. Zum Auffangen von Alginatkapseln genügen Bechergläser. Das Fällbad wird mit einem Magnetrührer gerührt,um ein Agglomerieren der Teilchen zu verhindern.
In viskosen Flüssigkeiten entstehen durch Rühren hohe Scherkräfte, die die aufgefangenen Tropfen deformieren und zerstören. Um dies zu verhindern und gleichzeitig frische Eintropfstellen zu

schaffen, wird statt dessen der ganze Auffangbehälter gedreht. Mikrokapseln mit einer Gelatinehülle werden in Petroläther als Kühlflüssigkeit getropft und sinken nach unten. Für die Verfestigung der Hülle ist eine bestimmte Zeit notwendig. Die Zeit ist abhängig von den Temperaturen der Kühlflüssigkeit und der Kapsel beim Eintropfen. Weiterhin hängt sie von der Wärmekapazität der Kapseln und damit von ihrer Größe ab. Diese Zeit und die Sinkgeschwindigkeit bestimmen also die minimale Höhe des Auffangbehälters.

4. Überwachung des Herstellungsprozesses

Im theoretischen Teil wurden nur Flüssigkeitsstrahlen behandelt, die aus einer Phase bestehen. Bei der Herstellung von Mikrokapseln durch Zertropfen liegt ein Strahl vor, der aus zwei Phasen besteht. Damit erhöht sich auch die Zahl der Parameter.
Zu den Variablen Dichte, Viskosität und Oberflächenspannung der beiden Phasen kommen noch die beiden unterschiedlichen Strömungsgeschwindigkeiten. Ihr Verhältnis zueinander bestimmt oberhalb einer bestimmten Strömungsgeschwindigkeit, welche Flüssigkeit die innere und welche die äußere Phase bildet. Dies gilt für Düsen mit innerer Mischung; dabei ist es gleichgültig, welche der Flüssigkeiten aus der inneren Düse und welche aus der äußeren strömt. Die Flüssigkeit mit dem größeren Volumenstrom bildet dann die äußere Phase.
Werden die beiden Phasen der Düse mit unterschiedlichen Temperaturen zugeführt, dann muß evtl. der Temperatureinfluß auf die Viskosität berücksichtigt werden. Abb.8 zeigt die Temperaturabhängigkeit der Viskosität bei verschiedenen Gelatinelösungen und Erdnußöl.
Beim Zertropfen von zwei Phasen liegt also ein System vor, das so komplex ist, daß es mathematisch kaum zu beschreiben und zu lösen ist. Aus diesem Grund ist es notwendig, ein Meßverfahren zu entwickeln, mit dem der gesamte Herstellungsprozeß überwacht und geregelt werden kann.

4.1 Überwachung und Regelung der Tropfenbildungsfrequenz

Um gleich große Tropfen durch Zertropfen zu erzeugen, muß der Flüssigkeitsstrahl mit einer Frequenz angeregt werden, die der optimalen Wellenlänge ($\lambda_{opt.}$)entspricht. Da sich diese Frequenz für Zweiphasensysteme nicht errechnen läßt, ist es notwendig, die

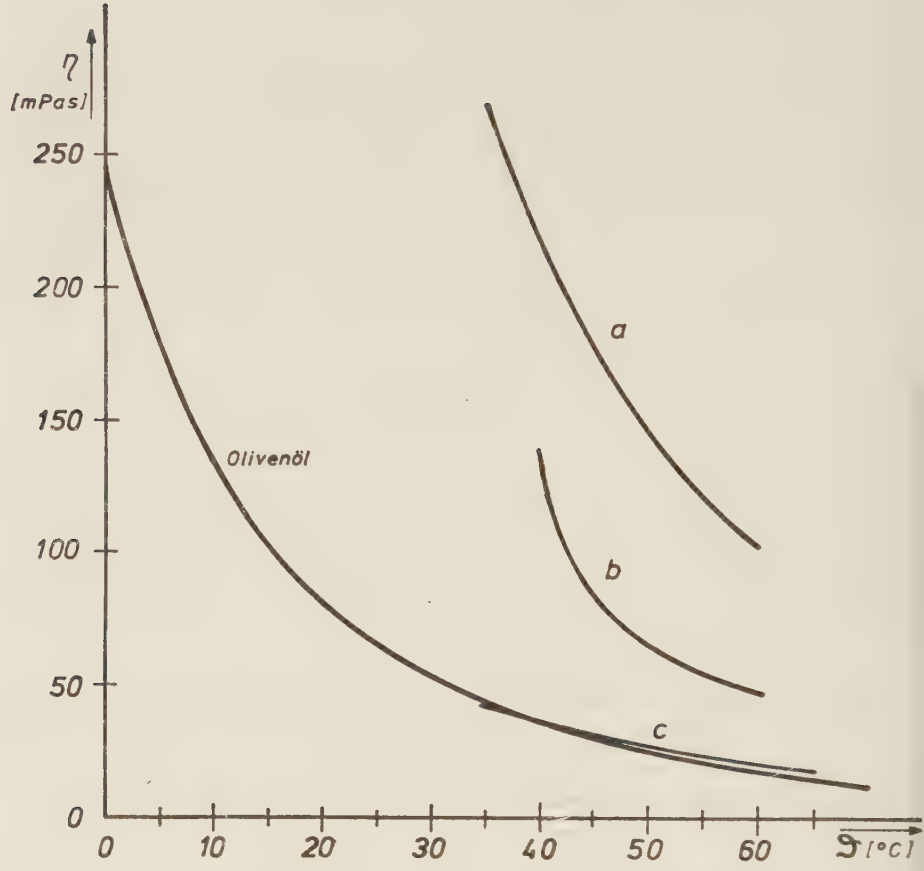


Abb.8 Temperaturabhängigkeit der Viskosität von Olivenöl und verschiedenen Gelatinelösungen. a: Rezeptur 5, S.51; b: Rezeptur 1, S.49; c: Rezeptur S.60.

Tropfenbildungsfrequenz zu messen und damit die Frequenz der Störschwingung so einzustellen, daß der Strahl in Resonanz schwingt. Für die Überwachung des Strahlzerfalls gibt es mehrere Möglichkeiten.

4.1.1 Überwachung des Strahlzerfalls mit einem Stroboskop

Mit einem Lichtblitzstroboskop lassen sich schnell ablaufende Vorgänge, die sich periodisch wiederholen, sichtbar machen. Wenn ihre Frequenz gleich der Frequenz des Stroboskops oder ein ganzzahliges Vielfaches davon ist, scheinen diese Vorgänge still zu stehen. Aperiodische Vorgänge können nicht beobachtet werden, denn sie liefern kein stehendes Bild.
Das gleiche gilt für den Strahlzerfall. Unregelmäßig zerfallende Strahlen bewegen sich auch im Licht des Stroboskops. Dagegen scheinen die Tropfen dann in der Luft zu stehen, wenn es sich um einen periodischen Zerfall handelt. Dies ist der Fall, wenn der Strahl in gleich große Tropfen zerfällt, also im Resonanzfall.
Ein Lichtblitzstroboskop läßt sich zur Beobachtung des Strahlzerfalls, zum Messen der Tropfenbildungsfrequenz und damit zum Einstellen der Störschwingung einsetzen. Weitere Untersuchungen, z.B. quantitative Aussagen über die einzelnen Tropfen, lassen sich mit einem Stroboskop nicht durchführen.

4.1.2 Überwachung des Strahlzerfalls mittels Lichtmeßverfahren

Um eine quantitative Aussage über die Größe der einzelnen Tropfen machen zu können, habe ich ein Lichtmeßverfahren verwendet, das nach dem Extinktionsverfahren arbeitet. In der Literatur sind weitere Lichtmeßverfahren beschrieben (36,37).
Abb.9 zeigt den Versuchsaufbau zur Messung und Überwachung des

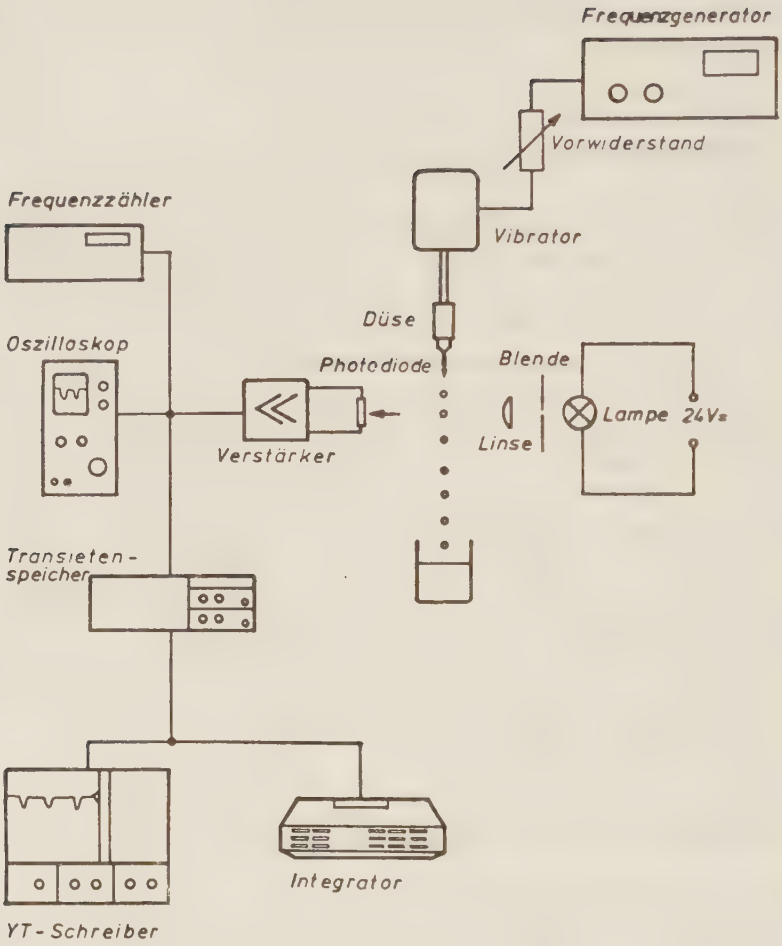


Abb. 8 Geräte zur Überwachung des Strahlzerfalls

Strahlzerfalls. Das Meßverfahren arbeitet mit einer Lichtschranke, die mit einer Fotodiode die Abschwächung des Lichtstrahls beim Durchtritt eines Tropfens mißt und einen elektrischen Impuls liefert, der proportional zur Tropfengröße ist. Dieses Signal wird verstärkt und mit verschiedenen Meßgeräten ausgewertet.
Ein Frequenzmesser zählt die elektrischen Impulse pro Sekunde und zeigt die Tropfenbildungsfrequenz an. Sind Tropfenbildungsfrequenz und Frequenz der Störschwingung gleich groß, dann schwingt der Strahl in Resonanz und es bilden sich gleich große Tropfen.
Auf einem Oszilloskop kann das Signal dargestellt und der Strahlzerfall visuell verfolgt werden. Wenn der Flüssigkeitsstrahl periodisch zerfällt, erscheint auf dem Bildschirm ein stehendes Bild. Aus dem Bild kann beurteilt werden, ob die Tropfen etwa gleich groß sind oder ob unregelmäßiger Zerfall stattfindet. Oszillograph und Lichtschranke bieten also die gleichen Möglichkeiten wie ein Stroboskop und dienen zur direkten Überwachung und Steuerung des Herstellungsprozesses.
Über den Strahlzerfall kann eine genauere Aussage gemacht, z.B. ein Tropfenspektrum aufgestellt werden, wenn die elektrischen Impulse mit einem YT-Schreiber registriert oder mit einem Integrator ausgewertet werden. Um so schnelle Vorgänge wie den Strahlzerfall mit diesen langsamen Geräten registrieren zu können, ist ein Transientenspeicher vorgeschaltet, der die Signale zeitlich dehnt und verzögert wiedergibt.
Wegen der Verzögerung des Signals ist es nicht möglich, den Strahlzerfall auf dem Schreiber synchron mitzuverfolgen. Integrator und Schreiber werden nur zur Dokumentation und zu statistischen Zwecken verwendet.

4.2 Verwendete Geräte zur Überwachung des Strahlzerfalls

4.2.1 Lichtschranke zur Messung der Tropfengröße und Überwachung der Tropfenfrequenz

Abb.10 zeigt das Schaltbild der Lichtschranke. Als Fotodiode wurde die integrierte Schaltung TFA 1001 W verwendet, die gleichzeitig einen Verstärker enthält. Diese Fotodiode hat mit 5 µA/1x eine hohe Empfindlichkeit und der Fotostrom ist linear abbhängig von der Beleuchtungsstärke.
Das elektrische Signal wird für die Messung mit einem Operationsverstärker verstärkt. Ein zweiter Operationsverstärker arbeitet als Komperator, der das Signal für die Zählung mit dem Frequenzmesser in Rechteckimpulse umformt.

4.2.2 Frequenzzähler

NGS 5 A/D Labor
Hersteller: Bekatron
Technische Daten:

Frequenzmessung:	1 Hz....5 MHz	Periodendauermessung:	1µs...10s
Torzeit:	1s	Meßfrequenz:	1MHz
Auflösung	1Hz	Auflösung:	1µs

4.2.3 Oszilloskop

Hameg 512
Technische Daten:
Bandbreite 0 - 50 MHz

4.2.4 Transientenspeicher

Transientenspeicher PM 001
Hersteller: umr Gesellschaft für universelle Meß- und Regeltechnik mbH, Hof/Saale

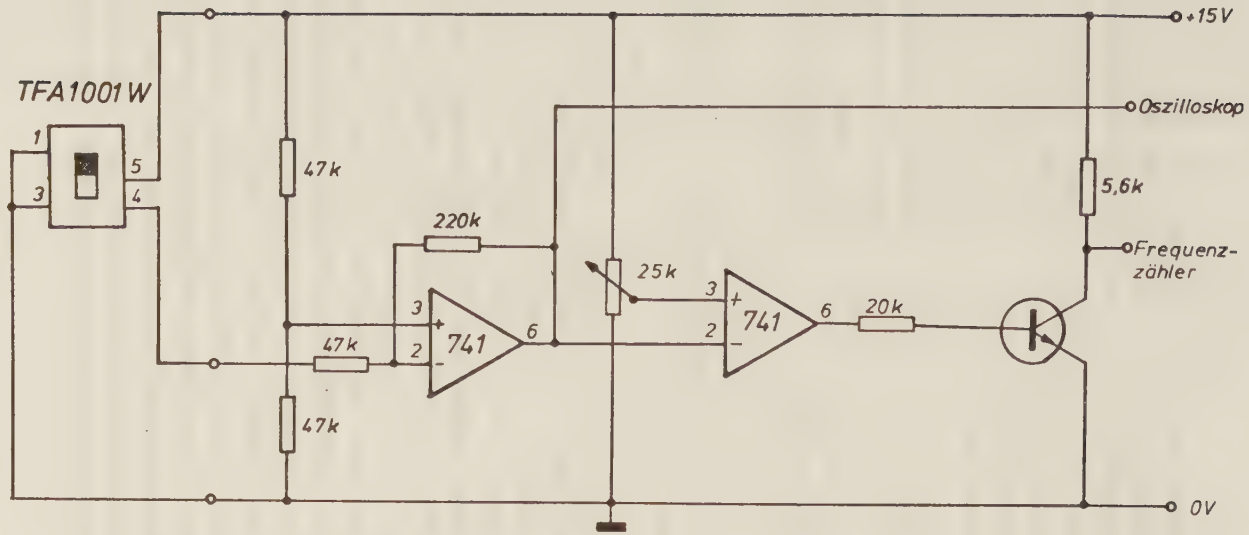


Abb. 9 Schaltplan der Lichtschranke

Technische Daten:

Frequenzbereich	0 - 16 kHz
Aufnahmezeit	30-60-300-600ms-3-6s
Abtastrate	30-60-300-600-3-6ms
Wiedergabezeit	60 oder 120 s
Triggerverzögerung	0-25-50-75-100 %
Eingangsempfindlichkeit	5-10-20-50-100-200-500 mV
	1-2-5-10-20 V
Analogeingang	Erdfrei, hochliegend
	DC/AC umschaltbar
Speicherkapazität	1024 Worte
Amplitudenauflösung	8 Bit (0,5%)

Mit dem Transientenspeicher werden die schnellen Vorgänge beim Tropfenzerfall für die Aufzeichnung mit langsamen Meßgeräten zeitlich gedehnt.
Dazu werden die Meßsignale mit einer Amplitudenauflösung von 8 Bit digitalisiert und in einem 1 kByte großen Datenspeicher zwischengespeichert. Die zeitliche Auflösung hängt davon ab, wie oft das Eingangssignal abgetastet wird. Über die Aufnahmezeit kann die Abtastrate eingestellt werden. Als Faustregel gilt: Abtastrate = Aufnahmezeit / 1000. Für schnelle Vorgänge wird eine kurze Aufnahmezeit und damit eine hohe Abtastfrequenz gewählt.

Durch den Datenspeicher wird das Meßsignal mit einer niedrigeren Frequenz hindurchgeschoben und vom nachgeschalteten Digital/Analog-Wandler wieder in ein analoges Signal umgesetzt. Für die Wiedergabe der Daten werden 2 min verwendet, so daß das Ausgangssignal im Verhältnis Wiedergabe- zur Aufnahmezeit zeitlich gedehnt wird. In dieser Form kann das Meßsignal vom YT-Schreiber oder Integrator aufgezeichnet werden.
Nach den zwei Minuten steht der Transientenrecorder wieder zur Aufnahme von neuen Daten zur Verfügung. Es können also nicht

ständig Daten aufgenommen, sondern nur alle zwei Minuten "Proben" gezogen werden. Die Größe der Probe hängt von der Aufnahmezeit ab. Ist die Aufnahmezeit kurz, so werden wenige Tropfen mit hoher Genauigkeit erfaßt, ist sie lang, werden viele Tropfen ungenau registriert.

4.2.5 YT-Schreiber

Servogor 743
Hersteller: BBC Goerz
Technische Daten:
XY- und YT-Aufzeichnung
Eingangsempfindlichkeit: 0,5 mV/cm ... 5 V/cm
Zeitvorschub: 0,05 s/cm ... 100 s/cm

4.2.6 Integrator

3390 A Integrator
Hersteller: Hewlett-Packard

4.3 Messung des Volumenstromes

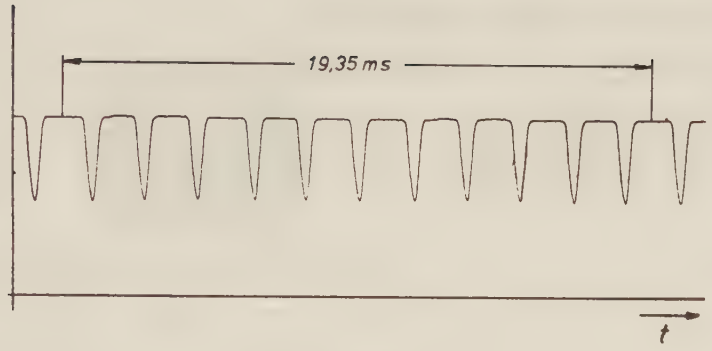
Im Gegensatz zu anderen physikalischen Größen läßt sich die Durchflußgeschwindigkeit nur schwer messen (45). Mechanische Meßverfahren haben den Nachteil, daß bei der Messung Druckverluste und Turbulenzen auftreten. Berührungslose Meßgeräte sind induktive und opto-elektronische Durchflußimpulsgeber. Andere Meßgeräte messen die transportierte Wärmemenge zwischen zwei Punkten oder den Durchfluß nach dem Ultraschallprinzip. Der Durchfluß läßt sich auch aus der Förderleistung der Pumpe berechnen. Allen Verfahren ist gemeinsam, daß sie für das spezielle Problem calibriert werden müssen. Dies bereitet bei der Verwendung von Düsen mit innerer Mischung Schwierigkeiten, da der Druck in der Düse und damit der Rückstau in den Leitungen von der Strömungsge-

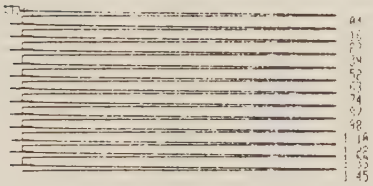
schwindigkeit beider Phasen abhängt.
Eine Möglichkeit, den Volumenstrom sehr genau zu messen und auch Durchflußmesser zu calibrieren, ist die Messung der Gewichtsabnahme der Vorratsbehälter mit zwei elektronischen Waagen.
Da hierfür die notwendigen Geräte nicht zur Verfügung standen, wurde der Volumenstrom einfach mit einem Meßzylinder gemessen. Dies ist allerdings nur bei Flüssigkeiten möglich, die sich nicht miteinander mischen.

4.4 Zertropfen vom Flüssigkeiten mit Hilfe von Einstoffdüsen am Beispiel von Erdnußöl

Das Lichtmeßverfahren wird zuerst anhand von Versuchen mit Erdnußöl entwickelt und geprüft. Es werden Einstoffdüsen mit 0,3 und 0,8 mm Durchmesser verwendet. Der Flüssigkeitsdurchsatz wird so eingestellt, daß die Düsen im Bereich des Zertropfens arbeiten. Mit Hilfe des Oszillographen und des Frequenzzählers wird der Strahlzerfall verfolgt und durch Nachregeln der Vibratorfrequenz und der Pumpen wird das System so eingestellt, daß es in Resonanz schwingt.
Die Abbildungen 11 und 12 zeigen die Kurven, die vom YT-Schreiber und vom Integrator aufgenommen wurden. Immer, wenn ein Tropfen die Lichtschranke passiert hat, wird dies als ein Peak registriert. Dieses Signal ist proportional zur Größe des Tropfens.
Für die Auswertung der Kurven können verschiedene Merkmale dienen. Nach (37) wird die Peakhöhe als Maß für den Tropfendurchmesser herangezogen. Eine weitere Größen ist die Peakbreite in halber Höhe. Ich habe mich bei der Auswertung für die Peakfläche (Area) als Maß für die Projektionsfläche der Tropfen entschieden und dafür die Mittelwerte und die rel. Standardabweichungen berechnet. Das Verhältnis der einzelnen Peakflächen A_A zu ihrem Mittelwert $\bar{A}_A$ ergibt die relative Tropfengröße T_R.

ⓐ





Zeitliche Dehnung:
Aufnahmezeit: 30 ms.
Wiedergabezeit:2 min

ⓑ

RUN # 4

AREA%

RT	AREA	TYPE	AP/HT	AREA%
0.04	1607200	SBB	0.023	7.881
0.16	1635200	SBB	0.023	8.018
0.27	1567600	SBB	0.023	7.687
0.39	1518100	SBB	0.023	7.443
0.52	1526100	SBB	0.023	7.532
0.63	1544000	SBB	0.023	7.554
0.74	1527100	SBB	0.023	7.233
0.87	1559700	SBB	0.023	7.629
0.98	1521000	DSBB	0.023	7.458
1.10	1545100	SBB	0.023	7.576
1.22	1560800	DSBB	0.023	7.647
1.33	1608500	SBB	0.023	7.887
1.45	1614900	DSBP	0.023	7.918

TOTAL AREA= 2.0395E+07
MUL FACTOR= 1.0000E+00

Abb.11 Meßkurven über das Zertropfen von Erdnußöl (Düse 0,3 mm Ø)
a YT-Schreiber, b Integrator

Zertropfen von Erdnußöl (Düse 0,3 mm Ø)

Volumenstrom:	16.8 ml/min	=	280	µl
Zeit: 0.1-1.39		t	= .01935	s
Volumen in diesem Zeitraum		V	= 5.418	µl
Mittleres Tropfenvolumen		$\bar{V}_T$	= .4925455	µl
Mittlere Projektionsfläche		$\bar{A}_T$	= .7540295	mm^2
Mittlerer Tropfendurchmesser		$\bar{d}_T$	= .9798266	mm

Meßwert	RT	AREA	Rel.Tropf	Projekt. A_T mm^2	Durchm. d_T mm	Volumen V_T µl
	.04					
1	.16	1635200	1.047412	.7897793	1.002785	.5279860
2	.27	1567800	1.004239	.7572260	.9819012	.4956808
3	.39	1518100	.9724044	.7332216	.9662125	.4722986
4	.52	1536100	.9839341	.7419153	.9719238	.4807234
5	.63	1540600	.9868165	.7440888	.9733464	.4828374
6	.74	1577100	1.010196	.7617178	.9848092	.5000978
7	.87	1555900	.9966168	.7514784	.9781677	.4900480
8	.98	1521000	.9742619	.7346222	.9671350	.4736526
9	1.1	1545100	.9896989	.7462622	.9747669	.4849545
10	1.22	1569800	1.005520	.7581920	.9825273	.4966296
11	1.33	1606300	1.028900	.7758210	.9938843	.5140508
	1.45					
Summe		17173000	11.00000	8.294324	10.77746	5.418959
Zahl der Meßwert		11	11	11	11	11
Mittelwert		1561182.		.7540295	.9797691	.4926327
Standardabweichung		35630.97		.0172093	.0111367	.0169314
Rel.Standardabw. in %		2.282308		2.282311	1.136664	3.436921

Theoretischer Tropfendurchmesser nach den Gleichung (10) und (11) für Erdnußöl (η = 80 mPas, σ = 0,030 N/m, ρ = 0,919 g/cm³): d = 0,699 mm

STOP

RUN # 10 AUG/17/83

AREA%

RT	AREA	TYPE	AR/HT	AREA%
0.06	1180000	SPB	0.012	4.447
0.13	1202800	SBB	0.012	4.533
0.22	1237540	SBB	0.012	4.649
0.29	1260340	SBB	0.012	4.752
0.36	1254900	SBB	0.012	4.729
0.44	1244200	SBB	0.012	4.689
0.51	1226840	SBB	0.012	4.601
0.59	1189000	SBB	0.012	4.481
0.66	1236900	SBB	0.012	4.662
0.73	1207880	SBB	0.012	4.552
0.81	1220700	SBB	0.012	4.601
0.88	1215140	SBB	0.012	4.580
0.96	1255000	SPB	0.012	4.730
1.05	1244100	SBB	0.012	4.689
1.12	1210600	SBB	0.012	4.563
1.18	1200700	SBB	0.012	4.525
1.26	1184440	SBB	0.012	4.464
1.33	1224000	SBB	0.012	4.613
1.42	1240200	SBB	0.012	4.674
1.49	1261600	SBB	0.012	4.755
1.56	1250300	SBB	0.012	4.712
1.64	796200	SBB	0.008	3.001

TOTAL AREA= 2.6533E+07
MUL FACTOR= 1.0000E+00

Abb.12 Meßprotokoll des Integrators über das Zertropfen von Erdnußöl (Düse 0,3 mm Ø). Zeitliche Dehnung: Aufnahmezeit: 300 ms Wiedergabezeit: 2 min.

Zertropfen von Erdnußöl (Düse 0,8 mm Ø)

Volumenstrom:	16.8 ml/min	=	280 µl	
Zeit: 0,095-1.6	t	=	.22575	s
Volumen in diesem Zeitraum	V	=	63.21	µl
Mittleres Tropfenvolumen	$\bar{V}_T$	=	3.1605	µl
Mittlere Projektionsfläche	$\bar{A}_T$	=	2.603722	mm²
Mittlerer Tropfendurchmesser	$\bar{d}_T$	=	1.820759	mm

Meßwert	RT	AREA	Rel.Tropf	Projekt. A_T mm²	Durchm. d_T mm	Volumen V_T µl
	.06					
1	.13	1202800	.9795825	2.550561	1.802075	3.064202
2	.22	1233500	1.004585	2.615661	1.824928	3.182262
3	.29	1260800	1.026819	2.673551	1.845012	3.288490
4	.36	1254900	1.022014	2.661040	1.840690	3.265434
5	.44	1244200	1.013299	2.638350	1.832826	3.223759
6	.51	1220800	.9942421	2.588730	1.815509	3.133242
7	.59	1189000	.9683436	2.521298	1.791708	3.011619
8	.66	1236900	1.007354	2.622871	1.827442	3.195428
9	.73	1207800	.9836546	2.561163	1.805817	3.083328
10	.81	1220700	.9941606	2.588518	1.815435	3.132857
11	.88	1215100	.9895999	2.576643	1.811266	3.111324
12	.96	1255000	1.022095	2.661252	1.840764	3.265824
13	1.05	1244100	1.013218	2.638138	1.832753	3.223370
14	1.12	1210600	.9859350	2.567101	1.807909	3.094056
15	1.18	1200700	.9778723	2.546108	1.800501	3.056180
16	1.26	1184400	.9645972	2.511543	1.788238	2.994159
17	1.33	1224000	.9968482	2.595516	1.817887	3.145570
18	1.42	1240200	1.010042	2.629868	1.829878	3.208225
19	1.49	1261600	1.027470	2.675247	1.845598	3.291620
20	1.56	1250300	1.018267	2.651286	1.837314	3.247495
	1.64					
Summe	23.55	24557400	20.00000	52.07445	36.41355	63.21845
Zahl der Meßwert		20		20	20	20
Mittelwert		1227870		2.603722	1.820677	3.160922
Standardabweichung		23769.67		.0504040	.0176441	.0916737
Rel.Standardabw. in %		1.935846		1.935844	.9690941	2.900220

Theoretischer Tropfendurchmesser nach den Gleichung (10) und (11) für Erdnußöl (η = 80 mPas, σ = 0,030 N/m, ρ = 0,919 g/cm³): d = 1,77 mm

$$T_R = \frac{A_A}{\bar{A}_A} \qquad (17)$$

Die Projektionsfläche von kleinen Flüssigkeitstropfen mit großer Oberflächenspannung und mittlerer Viskosität ist ein Kreis, denn dieser Strahl zerfällt in Kugeln (34). Aus dem Volumenstrom $\dot{V}$, der Zeit t und der Zahl der Tropfen n lassen sich das mittlere Tropfenvolumen und die dazugehörende mittlere Projektionsfläche $\bar{A}_T$ berechnen.

$$\bar{A}_T = \frac{\dot{V}\, t}{n} \qquad (18)$$

Als Produkt aus relativer Tropfengröße und Projektionsfläche des mittleren Tropfens ergibt sich die Projektionsfläche des einzelnen Tropfens. Daraus lassen sich Tropfenvolumen und Tropfendurchmesser errechnen.

$$A_T = T_R \cdot \bar{A}_T, \qquad (19)$$

Die Auswertung der Kurven ergibt, daß die Summe der berechneten Tropfenvolumina in den ersten vier Stellen mit dem Volumen übereinstimmt, das in dem beobachteten Zeitraum durch die Düse fließt.

Die mittleren Tropfendurchmesser werden mit den theoretischen Tropfendurchmessern verglichen, die sich nach Gleichung (11) errechnen lassen. Bei der größeren Düse (D = 0,8 mm) stimmt der gemessene Wert mit den errechneten annäherend überein.

Bei der kleineren Düse (D = 0,3 mm) besteht eine große Differenz. Diese Abweichung kann weder mit geringen Toleranzen des Düsendurchmessers noch mit Temperaturschwankungen erklärt werden.

Vielmehr steht dieses Ergebnis im Einklang mit Versuchen von Haenlein (30). Weber (28) und er fanden heraus, daß das Verhältnis Wellenlänge zu Strahldurchmesser - ausgedrückt durch den Faktor $\pi \cdot \sqrt{2}$ (4,44) in Gleichung 9 - nicht konstant ist, sondern von der Viskosität und vom Düsendurchmesser abhängt. Diese Abhängigkeit wird in Gleichung (10) berücksichtigt. Trotzdem ergaben die von Haenlein (30) durchgeführten Versuche höhere Werte als Gleichung (10) und damit auch größere Tropfendurchmesser.

Auf Grund dieser Untersuchung ist anzunehmen, daß beim Zertropfen von viskosen Flüssigkeiten mit kleinen Düsen immer Tropfen entstehen, die größer sind als die nach Gleichung (10) errechneten.

5 Wandmaterialien und ihre Verarbeitung

5.1 Wandmaterialien

Die Herstellung von Mikrokapseln durch Zertropfen von Flüssigkeiten bietet den Vorteil, daß eine große Anzahl verschiedener natürlicher und synthetischer Polymere als Wandmaterialien eingesetzt werden kann. Neben den in der Pharmazie traditionell verwendeten Makromolekülen wie Gelatine können auch viele andere Substanzen verarbeitet werden. Beispiele hierfür bietet die Texilchemie mit ihren zahlreichen Spinnverfahren (16,17). Für die Herstellung von Mikrokapseln und insbesondere für die Verkapselung von Arzneistoffen müssen die Verfahren jedoch modifiziert werden.
In der Textilchemie wird zwischen Naß- und Trockenspinnverfahren und dem Spinnen aus der Schmelze unterschieden. Als analoge Verfahren zum Trocken- und Schmelzspinnverfahren können in der Pharmazie die Sprühtrocknung und die Sprüherstarrung bezeichnet werden. Um den apparativen Aufwand bei meiner Arbeit zu begrenzen, habe ich mich auf Verfahren beschränkt, bei denen die Mikrokapseln in ein Bad hineintropfen und sich dort verfestigen. Das Auffangen der Mikrokapseln in Fällbädern entspricht dem Naßspinnverfahren. Dient das Auffangbad nur als Kühlflüssigkeit, so wird das Verfahren in der Textilchemie nicht als Naßspinnverfahren bezeichnet.

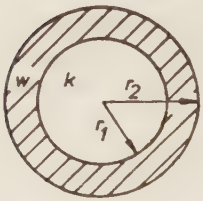
5.2 Auswahl des geeigneten Wandmaterials

Arzneistoffe verkapselt man entweder, um sie vor Zersetzung zu schützen und Verluste durch Verflüchtigung zu verhindern oder um ihre Freigabe zu steuern. Für die Freigabe durch Diffusion gilt

das Ficksche Gesetz:

$$\frac{dm}{dt} = - D A \frac{dc}{dw} \qquad (20)$$

Die durch die Hülle hindurchdiffundierende Stoffmenge dm/dt (mol/s) ist abhängig von der Oberfläche A der Mikrokapsel, dem Konzentrationsgradienten dc/dw und dem Diffusionskoeffizienten D (cm^2/s), der die stoffspezifischen Eigenschaften des Wandmaterials - wie seine physikalisch-chemische Konstitution, seine Wechselwirkung mit der Umgebung (z.B. das Quellvermögen) und die Temperaturabhängigkeit dieser Wechselwirkungen - widerspiegelt. Der Konzentrationsgradient setzt sich zusammen aus der Konzentrationsdifferenz dc zwischen innerer und äußerer Phasengrenze der Kapselwand und deren Dicke dw. Das Verhältnis D/dw ist der Permeabilitätskoeffizient oder die Permeabilität (cm/s) (1).
Neben dem Wandmaterial hat die Dicke dw der Kapselwand einen Einfluß auf die Permeabilität. Die Wanddicke dw kann aus dem Gewichtsverhältnis W_w/W_k von Wandmaterial (w) und Kernmaterial (k) berechnet werden. Für kugelförmige Teilchen gilt unter der Annahme gleicher Dichte ($\rho_w = \rho_k$) nach (1):



$$\frac{W_w}{W_k} = \frac{(4/3)\,\pi\,(r_2^3 - r_1^3)\,\rho_w}{(4/3)\,\pi\,r_1^3\,\rho_k}$$

bzw.:

$$dw = (r_2 - r_1) = \left[\left(\frac{W_w}{W_k} + 1 \right)^{\frac{1}{3}} - 1 \right] r_1 \qquad (21)$$

Löslichkeitsparameter

Bei der Auswahl von Wandmaterialien für die Herstellung von dichten Mikrokapseln müssen drei Punkte berücksichtigt werden:

1. Das Wandmaterial darf sich nicht in der Kernflüssigkeit lösen oder darin quellen.
2. Es muß ein geeignetes Lösungsmittel oder Lösungsmittelgemisch für das Wandmaterial gefunden werden.
3. Das Wandmaterial muß mit einem geeigneten Nichtlösungsmittel ausgefällt werden, wenn sich die Kapselwand nicht durch Abkühlung oder Bildung schwer löslicher Salze verfestigen läßt.

Die Löslichkeitsparameter von Hildebrand sind die Verfeinerung des Prinzips " Gleiches löst Gleiches". Sie sind nützlich bei der Lösung der genannten Probleme.

In reinem Lösungsmittel sind die Moleküle durch Kohäsionskräfte miteinander verbunden. Beim Verdampfen oder Zusetzen eines anderen Stoffes, z.B. Verdünnen, muß Energie aufgewendet werden, um die Moleküle zu trennen. Die beim Verdampfen aufgewendete Energie entspricht der kohäsiven Energie, weil dabei die Moleküle vollständig getrennt werden. Die kohäsive Energie läßt sich aus der Verdampfungsenergie ΔH_v und der Arbeit berechnen, die zur Ausdehnung gegen die Luft notwendig ist (49). Die kohäsive Energiedichte ist die auf das Molvolumen bezogene kohäsive Energie. Als Löslichkeitsparameter wird die Wurzel aus der kohäsiven Energiedichte bezeichnet.

$$\delta = \sqrt{\frac{\Delta H_v - RT}{V_1}} \qquad (22)$$

Löslichkeitsparameter ausgewählter Lösungsmittel (52)

Lösungsmittel	Löslichkeitsparameter				Wasserstoff-brückenbindungen
	δ	δ_d	δ_p	δ_h	
Chloroform	9.33	8.75	1.65	2.8	
Cyclohexan	8.18	8.18	0	0	schwach
Heptan	7.4	7.4	0	0	
Diethylether	7.61	7.05	1.4	2.5	
Ethylacetat	9.08	7.44	2.6	4.5	mäßig stark
Aceton	9.75	7.58	5.1	3.4	
Äthanol	12.90	7.73	4.3	9.4	
Methanol	14.60	7.42	6.1	11.0	stark
1-Propanol	11.85	7.75	3.25	8.35	
Wasser	23.43	6.0	15.3	16.7	

Löslichkeitsparameter einiger Cellulosederivate (53)

Polymer	Löslichkeitsparameterbereich in Lösungsmitteln mit		
	schwachen	mäßig starken	starken
	Wasserstoffbrückenbindungen		
Celluloseacetat	11.1-12.7	9.9-14.7	0
Celluloseacetatbutyrat	11.1-12.7	8.5-14.7	12.7-14.5
Äthylcellulose K 200	0	8.5-10.8	9.5-11.4
Äthylcellulose N 22	8.1-11.1	7.4-10.8	9.5-14.5
Äthylcellulose T 10	8.5-9.5	7.8-9.8	9.5-11.4
Nitrocellulose,RS,25cps	11.1-12.7	7.8-14.7	14.5

Der Löslichkeitsparameter ist für jedes Lösungsmittel eine konstante, temperaturabhängige Größe mit der Einheit $cal^{0,5}cm^{1,5}$. Er stellt ein Maß für die intermolekularen Kräfte im reinen Stoff dar. Lösungsmittel mit vergleichbaren Löslichkeitsparametern besitzen gleichartige Kohäsionskräfte und sind daher gut miteinander mischbar und ineinander löslich. Dies gilt, solange die Kohäsionskräfte nicht von Wasserstoffbrückenbindungen oder anderen komplizierten Wechselwirkungen überlagert werden. Um diese Wechselwirkungen zu berücksichtigen, existieren unterschiedliche Tabellenwerke. Für Lösungsmittel gibt es Tabellen (52), in denen die Löslichkeitsparameter in drei Teilparameter zerlegt sind, die die Wechselwirkungen durch Dispersionskräfte δ_d, Dipolkräfte δ_p und Wasserstoffbrückenbindungen δ_h berücksichtigen.

$$\delta^2 = \delta_d^2 + \delta_p^2 + \delta_h^2 \qquad (23)$$

In anderen Tabellen (54) werden die Lösungsmittel nach ihren H-Brückenbindungen eingeteilt. Die ersteren eignen sich besser für das Mischen von Flüssigkeiten, die letzteren für das Lösen von Makromolekülen, da sich deren Löslichkeitsparameter nicht direkt bestimmen lassen. Makromoleküle lassen sich wegen der großen Kohösionsenergie pro Molekül nicht unzersetzt verdampfen.
Die Löslichkeitsparameter von Polymeren können nach verschiedenen Methoden (49,52) bestimmt werden.

1. Bestimmung der maximalen Quellung an entsprechend vernetzten Polymeren. Vernetzte Polymere quellen um so stärker, je größer die Wechselwirkung Polymer/Lösungsmittel ist.
2. Trübungstitration eines gelösten Polymers mit einem Nichtlöser.
3. Bestimmung des Lösungsmittels oder Lösungsmittelgemisches, das von einem auf einem Trägermaterial befindlichen Polymeren am stärksten adsorbiert wird.
4. Viskositätsmessungen von Polymerlösungen bei Verwendung ver-

schiedener Lösemittel zur Ermittlung der Grenzviskosität (Staudinger-Index, intrinsic viscosity). Der Staudinger-Index ist um so größer, je stärker die Wechselwirkung Polymer/Lösungsmittel ist.
5. Die Löslichkeitsparameter werden denen von niedermolekularen Modellverbindungen gleichgesetzt.
6. Abschätzung der Löslichkeitsparameter anhand niedermolekularer Analoga.

Für die Anwendung gilt, daß zwei Flüssigkeiten gut ineinander löslich sind, wenn sie ähnliche Löslichkeitsparameter besitzen. Um dies festzustellen, werden die Teilparameter für die Dispersionskräfte, Dipolkräfte und Wasserstoffbrückenbindungen in ein dreidimensionales Raumdiagramm eingetragen. Für jedes Lösungsmittel wird so ein Vektor definiert. Ist die Vektordifferenz zweier Lösungsmittel klein, so ähneln sie sich in ihren Löseeigenschaften und ihrem chemischen Aufbau.
Für Polymere existieren keine Teilparameter. Sie sind in Lösungsmitteln löslich, wenn die Differenz der Löslichkeitsparameter klein ist; Mikrokapseln sind dicht, wenn die Differenz groß ist.

Die Löslichkeitsparameter stellen eine Hilfe für die Beurteilung von Lösevorgängen dar. Es können aber Fälle (50,52) - z.B. Dimerisierung von Aceton - auftreten, die damit nicht zu beschreiben sind. Außerdem ist die Anwendung in der Pharmazeutischen Technologie beschränkt, weil für die meisten Hilfsstoffe noch keine Löslichkeitsparameter vorliegen.

5.3 Verfestigung der Kapselwand durch Fällung

Bei diesem Verfahren werden die Polymere in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst und anschließend in ein Fällbad getropft, in dem das Polymer koaguliert. Dabei kann eine chemische Reaktion stattfinden oder auch fehlen. Bei einer chemischen Reaktion entsteht Wärme, die durch die umgebende Flüssigkeit verteilt werden muß, aber für das Verfahren von untergeordneter Bedeutung ist.
Der Mechanismus der Fällung (17) ist charakterisiert durch Diffusion, begleitet von osmotischen Vorgängen. Die Diffusion kann in zwei Richtungen verlaufen und zwar diffundiert einerseits das Lösungsmittel in das Fällungsmittel; dies führt zur Konzentrationssteigerung des Wandmaterials in seiner Lösung und schließlich zur Koagulation und Verfestigung der Kapselwand. Neben dem Lösungsmittelverlust durch Diffusion ins Fällbad wird andererseits das Lösungsmittel in der Kapselwand durch hineindiffundierendes Fällungsmittel verdünnt und dadurch die Koagulation beschleunigt. Das Polymer erstarrt zu einem stark gequollenen Gel mit einer neuen Grenzfläche, die durch die einwirkenden Oberflächenkräfte die Kapseln stabilisiert.
Um den Fällungsprozeß zu beschleunigen, kann die Polymerlösung mit einem Nichtlösungsmittel soweit verdünnt werden, daß der Filmbildner gerade noch nicht ausfällt.
Wichtig für die Kapselbildung sind die richtige Konzentration und Viskosität der Polymerlösung. Wenn die Konzentration zu niedrig ist, dann diffundiert das Lösungsmittel nach dem Eintropfen zu schnell in das Fällbad und und zerreißt den Tropfen. Erst wenn die Viskosität der Lösung genügend groß ist, bleibt der Tropfen nach dem Eintropfen stabil und erstarrt.
Ein Vorteil der Fällungsverfahren ist, daß bei vielen Makromolekülen die Reaktion bei Zimmertemperatur abläuft und dadurch auch thermolabile und leicht flüchtige Stoffe, z.B. ätherische Öle, verkapselt werden können.

5.4 Verfestigung der Kapselwand durch Abkühlen

Als Wandmaterialien, die durch Abkühlung verfestigt werden, können die Schmelzen von Substanzen und thermoreversible Gele verwendet werden. Beispiele sind Hartfett, Gelatine und Agar-Agar.

Bei thermoreversiblen Gelen ist sowohl die Sol-Gel- als auch die Gel-Sol-Umwandlung reversibel und abhängig von der Temperatur des Systems. Wichtig für die Sol-Gel-Umwandlung und die Verfestigung der Kapselwand ist, daß die Wärme durch das Kühlbad abgeführt wird.

Beim Tropfkapselverfahren (11) wird als Kühlflüssigkeit für die Gelatinelösung Paraffinöl verwendet. Die praktischen Versuche und das Bild (1) zeigen, daß Paraffinöl zum Auffangen der Mikrokapseln ungeeignet ist, weil sich mehrere Kapseln zu einer großen zusammenballen. Dieser Vorgang hat zwei Gründe. Erstens ist die Grenzflächenspannung bestrebt, die Oberfläche der Mikrokapseln auf ein Minimum zu verringern. Dadurch kommt es zur Vereinigung der Mikrokapseln, die nur einen geringen Abstand voneinander haben. Dieser Vorgang ist auch von Quecksilber, das in Äthanol dispergiert wurde, beschrieben (33). Bei den Gelatinemikrokapseln wird das Zusammenballen durch die hohe Viskosität des Paraffinöls nicht verhindert, sondern gefördert.

Zweitens bremst die Viskosität des Kühlbades den Fall der Kapseln. Der Abstand der Mikrokapseln verkleinert sich und sie fließen schließlich zusammen. Nach dem Stokesschen Gesetz gilt für die Sinkgeschwindigkeit von kugelförmigen Teilchen:

$$v = \frac{d^2 (\rho_k - \rho_f) g}{18 \eta} \qquad (24)$$

Die Kapseln sinken also um so langsamer, je zähflüssiger das Kühlbad ist. Da die Sinkgeschwindigkeit außerdem noch vom Quadrat

des Kapseldurchmessers abhängig ist, sinken kleine Kapseln sehr langsam oder gar nicht mehr.
Die Wahl der Kühlflüssigkeit richtet sich also nach der Größe der Kapseln, die hergestellt werden sollen, und nach dem Wandmaterial.

5.5 Gelatine

Gelatine ist auf Grund seiner günstigen Eigenschaften das Kapselwandmaterial schlechthin. Eine Gelatinelösung ist ein thermoreversibles System, das unterhalb 40 °C ein Gel bildet, bei höheren Temperaturen aber wieder in den Solzustand übergeht.
Die Verfestigung von Gelatinekapseln wird durch Eintropfen in ein Kühlbad erreicht. Wie bereits oben beschrieben wurde, ist Paraffinöl als Kühlbad für Mikrokapseln ungeeignet. Im folgenden werden Kühlbäder für Gelatinekapseln und die geeigneten Rezepturen beschrieben. Es wird der Einfluß der Kühlflüssigkeit auf die Kapselform gezeigt.

5.5.1 Flüssiger Stickstoff als Kühlflüssigkeit

Stickstoff hat einen Siedepunkt von - 195 °C. Wird eine Gelatinelösung in flüssigen Stickstoff hineingetropft, dann erstarren die Tropfen sofort. Nach dem Schockgefrieren der Tropfen kann das Lösungsmittel durch Gefriertrocknung entfernt werden. Die Verwendung von flüssigem Stickstoff hat den Vorteil, daß die Tropfen nach dem Eingefrieren nicht mehr agglomerieren.

Rezeptur	1	2
Gelatine	10	17
Glycerin	15	15
Aqua demin.	75	68

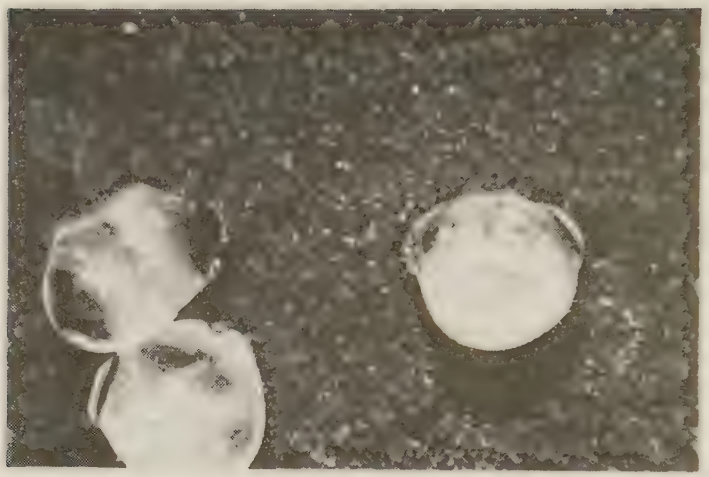


Bild 1: Gelatinekapseln, aufgefangen in dünnflüssigem Paraffinöl

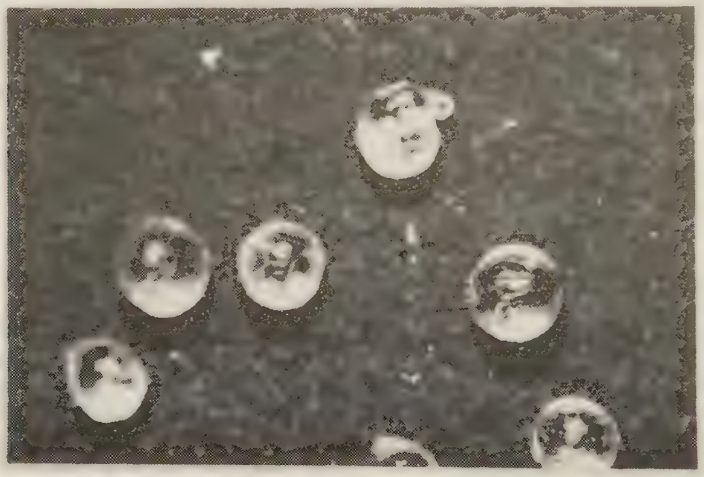


Bild 2: Gelatinetropfen, aufgefangen in flüssigem Stickstoff

Die Qualität des Produkts hängt auch bei sehr schnellem Erstarren von der Rezeptur ab. Es ist eine Mindestviskosität notwendig, um annähernd runde Teilchen erzielen. Die Gelatinekügelchen in Bild 2 wurden mit Rezeptur 2 hergestellt.
Nachteil des Stickstoffs als Kühlflüssigkeit ist der hohe Energieverbrauch. Werden 1 g Gelatinelösung von 65 °C in flüssigen Stickstoff getropft, so verdampfen ca. 3,8 g N_2. Durch das Verdampfen entstehen im Stickstoff Turbulenzen, durch die die Gelatinetropfen z.T. aufgebläht werden. Darum dürfen die Flüssigkeiten nicht zu schnell eingetropft werden.
Flüssiger Stickstoff eignet sich nicht für eine Großproduktion von Mikrokapseln. Auf weitere Versuche mit flüssigem Stickstoff wurde deshalb verzichtet.

5.5.2 Äthanol als Kühlflüssigkeit

Die Verwendung von Äthanol als Kühlflüssigheit hat den Vorteil, daß es sich dabei um eine flüchtige organische Flüssigkeit mit geringer Dichte handelt. Äthanol braucht nicht abgewaschen werden und dient gleichzeitig als Härtebad. Dieses Verfahren ist ein Einbadprozeß, bei dem Auffangen, Verfestigen und Härten der Kapselwand im gleichen Behälter stattfindet.

Rezeptur	1	2	3	4	5
Gelatine	20	30	15	20	25
Glycerol			15	20	
Harnstoff	5	10			
Aqua demin.	75	60	70	60	75

Die Fotographien dokumentieren am besten die Ergebnisse dieser Versuchsreihe. Gelatinelösung (Rp 2) wird in 96 %igen Äthanol von

Bild 3: Gelatinetropfen, aufgefangen in 96 %igem Äthanol

Bild 4: Gelatinetropfen, aufgefangen in Glycerin/Äthanol

- 22 °C getropft (Bild 3). Die Tropfen erstarren in charakteristischer Pilzhutform. Einige Teilchen haben noch einen Schwanz, bei den anderen ist die Abbruchstelle deutlich zu erkennen.
In weiteren Versuchen wird der Äthanolgehalt variiert und schließlich wird die Gelatinelösung (Rp 5) in eiskaltes Wasser getropft. Bei allen Versuchen gelieren die Tropfen in der Pilzform.
Auf Grund der Reibungskräfte, die von der Sinkgeschwindigkeit abhängig sind, werden die Tropfen deformiert(34). Die Sinkgeschwindigkeit kann durch Erhöhung der Dichte des Kühlbades vermindert werden. Bild 4 zeigt Gelatinetropfen (Rp 5), die in ein Kühlbad aus 216 ml Glycerin und 600 ml 96 %igem Äthanol getropft wurden. Dabei wurden die Tropfen nicht so stark deformiert.
Es kann festgestellt werden, daß durch Eintropfen von Gelatinelösung in Kühlbäder, die Äthanol, Glycerin oder Wasser enthalten, Gelierung stattfindet. Es bilden sich aber keine Kugeln, unabhängig von der Tropfenform während des freien Falls in der Luft.

5.5.3 Petroläther als Kühlflüssigkeit

Um bei der Verwendung von Gelatine kugelförmige Mikrokapseln zu erhalten, ist es also notwendig, eine lipophile Flüssigkeit zu verwenden. Für diesen Zweck wurde Petroläther ausgewählt. Die Viskosität ist sehr niedrig und die Dichte geringer als die der Gelatinelösung. Dadurch können die Tropfen schnell nach unten sinken. Mit Petroläther als Kühlflüssigkeit wurden die besten Ergebnisse (siehe 6.1.1) erzielt.

5.5.4 Ergebnis der Versuchsreihe

Für die Gelbildung ist es gleichgültig, ob es sich bei der Kühlflüssigkeit um Paraffinöl von 5 °C, um eiskaltes Wasser, um Äthanol oder flüssigen Stickstoff handelt.
Dagegen wird die entstehende Kapselform hauptsächlich von der Kühlflüssigkeit beeinflußt. Runde Kapseln entstehen dann, wenn die Grenzflächenspannung zwischen Wandmaterial und Kühlflüssigkeit besonders groß ist und dadurch die Kugelform gegenüber Deformationen beim Sinken stabilisiert wird.
Für hydrophile Wandmaterialien wie Gelatine und Agar-Agar sind lipophile Kühlbäder zu empfehlen. Bei großen Kapseln wie beim Tropfkapselverfahren (11) kann Paraffinöl verwendet werden, bei der Herstellung von Mikrokapseln ist Petroläther angezeigt. Für lipophile Wandmaterialien wie geschmolzenes Hartfett sind hydrophile Kühlbäder vorteilhaft.

5.6 Agar-Agar

Agar-Agar wird aus verschiedenen Algen, sogenannten Agarophyten, gewonnen (35) und stellt ein natürliches Gelierungsmittel dar. Für die Verwendung als Lebensmittel ist es in den Richtlinien für Emulgatoren, Stabilisatoren, Verdickungs- und Gelierungsmittel der EG vom 18.4.74 unter der Nummer E 406 registriert und wurde aus diesem Grunde als Wandmaterial ausgewählt.
Agar-Agar zeichnet sich durch hohe Gelierfähigkeit aus, denn es bildet - je nach verwendeter Provenienz - bereits bei Konzentrationen von 1 % stabile Gele. In kaltem Wasser quillt Agar nur auf, gibt aber kein Gel. Erst nach dem Aufkochen mit Wasser erstarrt Agar beim Abkühlen zu einer Gallerte. Wie bei Gelatine ist das System thermoreversibel; die Erstarrungstemperatur liegt aber höher als bei der Gelatine.

Für die Kühlflüssigkeiten gelten die gleichen Regeln wie bei Gelatine, allerdings sind niedrigsiedende Petroläther nicht geeignet, weil die Verarbeitungstemperatur vom Agar höher liegt.

5.7 Alginate

Die Alginsäure und ihre Salze sind als Verdickungs- und Gelierungsmittel unter den Nummern E 400 - E 405 registriert und ebenfalls für Lebensmittel zugelassen. Alginsäure ist eine Polyuronsäure, die hauptsächlich aus D-Mannuronsäure-Bausteinen zusammengesetzt ist (36).
Während Natrium-, Kalium- und Ammoniumalginat wasserlöslich sind, sind die Alginsäure und ihr Calciumsalz in Wasser unlöslich. Die Verwendung von Natriumalginat als Wandmaterial beruht auf der Gelbildung bei Zusatz kleiner Mengen an Calciumionen (37). Die zu verkapselnde Substanz wird in diesem Gel eingeschlossen und damit umhüllt.
Schnelle Gelbildung wird erreicht, wenn die Tropfen in eine Calciumchloridlösung getropft werden. Die Kapselwand wird durch einen Überschuß an Calciumionen gehärtet.
Die Verwendung von Natriumalginat als Wandmaterial bietet den Vorteil, daß die Verkapselung bei Zimmertemperatur abläuft. Dadurch können auch thermolabile und leicht flüchtige Stoffe wie ätherische Öle problemlos umhüllt werden.

5.8 Copolymerisate von Methacrylsäure und Methacrylsäureester

Für die Herstellung magensaftresistenter, darmsaftlöslicher Mikrokapseln bieten sich die Copolymerisate der Methacrylsäure und ihrer Ester an, die unter den Handelsbezeichnungen Eudragit L

und S bekannt sind und unterschiedliche Löslichkeit (L = leichtlöslich; S = schwerlöslich) besitzen. Eudragit L löst sich oberhalb pH 6, Eudragit S oberhalb pH 7 zu polymeren Salzen auf. Durch Mischen der beiden Lacke ist es möglich, die Löslichkeit der Kapselwand zwischen pH 6 und pH 7 beliebig einzustellen und damit die Arzneiabgabe der Mikrokapseln zu steuern.

Die Eudragite L und S sind in polaren organischen Lösungsmitteln, z.B. in Alkoholen und Ketonen, löslich. Sie sind unlöslich in Wasser und in unpolaren Lösungsmitteln wie Chloroform, Tetrachlorkohlenstoff, Trichloräthylen, Toluol und Petroläther. Die meisten organischen Lösungsmittel scheiden wegen ihrer hohen Toxizität für die Verwendung als Fällbad aus, Wasser bietet sich schon aus Kostengründen an. Aus diesem Grunde wurden Rezepturen entwickelt, die auf die Verwendung von Wasser als Fällmittel abgestimmt sind.

Als Rezepturbeispiel für die Herstellung von Eudragitkügelchen (Bild 11) kann folgende Lösung dienen:

Eudragit L 100	10 g
Äthanol 96 %	19 g
Aceton	19 g
Isopropanol	28 g
Aqua dem.	24 g

Wird diese Lösung in schwach angesäuertes Wasser (pH 4, um ein Quellen des Eudragits zu vermeiden) hineingetropft , dann erstarren die Tropfen zu festen Kügelchen. Zusammenkleben der Kügelchen wird durch Rühren verhindert. Nachdem die Kügelchen sich verfestigt haben, werden sie abgenutscht und bei Zimmertemperatur getrocknet. Härten der Kügelchen ist nicht mehr notwendig.

Die Dispersionen Eudragit L 30 D bzw. S 30 D können nicht verwendet werden, weil hier schon zwei Phasen vorliegen. Auch Eudragit E ist als Wandmaterial ungeeignet,da es praktisch in allen Lösungsmitteln löslich ist und damit keine Ausfällung stattfinden kann.

5.9 Äthylcellulose

Äthylcellulose eignet sich auf Grund ihrer guten thermischen, mechanischen und elektrischen Eigenschaften und ihrer Beständigkeit gegen Chemikalien und Wasser zur Bildung von Filmen und wird deshalb viel in der Kunststoff- und Lackindustrie verwendet.
Ihre Eigenschaften sind abhängig vom Äthoxylgehalt. So löst sich Äthylcellulose mit einem Äthoxylgehalt von 45,5-46,8% (K-Type) nicht in organischen Lösungsmitteln mit schwachen Wasserstoffbrückenbindungen. (siehe Löslichkeitsparameter Tab. 2). Die Löslichkeit in allen Klassen von organischen Lösungsmitteln nimmt mit dem Äthoxylgehalt zu, bis ein Optimum im Substitutionsbereich der N-Type (47,5-49,0%) und T-Type (49,0+%) erreicht wird.
Auf Grund der Löslichkeitsparameter stellt z.B. Wasser ein Fällmittel für Äthylcellulose dar. Allerdings ist zu beachten, daß bereits geringe Mengen Wasser zu spröden Filmen führen (55). Dies kann bei der Herstellung von permeablen Kapseln erwünscht sein.

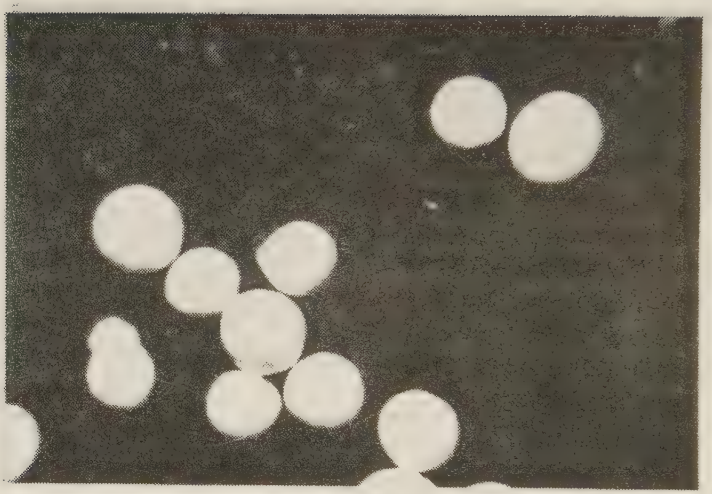


Bild 5: Eudragitkügelchen

6. Herstellung von Mikrokapseln

Rezepturen werden entwickelt und anhand der Versuche mit verschiedenen Flüssigkeiten und Wandmaterialien werden die Wechselwirkungen zwischen Füllung und Wandmaterial untersucht. Um möglichst viele verschiedene Wandmaterialien und Füllstoffe erfassen zu können, wird die Herstellung von gleichgroßen Mikrokapseln als zweitrangiges Problem betrachtet. Im Anfangsstadium der Entwicklung werden die Kapseln durch Abtropfen oder Zertropfen mit einer größeren Düse hergestellt.

Auf Grund dieser Vorversuche können die Eigenschaften der Mikrokapseln beurteilt werden. Die Herstellung gleich großer Mikrokapseln durch Zertropfen wird mit dem Wandmaterial durchgeführt, das mit der zu verkapselnden Flüssigkeit die besten Mikrokapseln liefert. Das Prädikat "beste Mikrokapsel" hängt von den Beurteilungskriterien und vom Anwendungsfall ab. In diesem Fall werden dichte Mikrokapseln angestrebt. Für die Herstellung semipermeabler und permeabler Mikrokapseln sollen auch die Ergebnisse der anderen positiven Versuche mitgeteilt werden.

Die Ergebnisse aus den Vorversuchen können auf die Herstellung von Mikrokapseln mit kleineren Düsen übertragen werden, wenn z.B. beachtet wird, daß die Permeabilität von den Kapselabmessungen abhängig ist (siehe 5.2). Es ist auch zu erkennen, ob die gleiche Kühlflüssigkeit und der Auffangbehälter verwendet werden kann, wenn die Mikrokapseln mit kleineren Düsen hergestellt werden (siehe 5.4).

Werden diese Gesetzmäßigkeiten nicht beachtet, so entstehen Mikrokapseln wie in Bild 1. Sie wurden durch Zertropfen mit einer Zweistoffdüse (innere Düse 0,2 mm Ø, äußere Düse 0,3 mm Ø) hergestellt. Als Kühlflüssigkeit diente dünnflüssiges Paraffinöl. Auf Grund dieses Ergebnisses wurde für Gelatinelösungen Petroläther als Kühlflüssigkeit verwendet und der Auffangbehälter geändert (s. 6.1.1).

6.1 Mikroverkapselung von fetten Ölen und Paraffinum perliquidum

6.1.1 Gelatinekapseln

Herstellungsverfahren:
Die Gelatine muß eine halbe Stunde in kaltem Wasser quellen, dann wird sie auf dem Wasserbad bei 75 °C geschmolzen und so lange auf dieser Temperatur gehalten, bis der Schaum und die Luftblasen verschwunden sind. Die Verarbeitungstemperatur beträgt 65 °C. Im zweiten Vorratsbehälter befindet sich das Öl, das bei Raumtemperatur verarbeitet wird.
Da die Düse und die Leitungen nicht beheizt werden, ist es notwendig, sie vorher mit heißem Wasser zu temperieren, um dadurch Gelieren der Wandsubstanz in den Schlauchleitungen zu vermeiden. Dann werden Wandmaterial und Öl zur Düse gefördert und dort zertropft.
Nachdem die gewünschte Strömungsgeschwindigkeit eingestellt ist, wird mit Hilfe des Oszillographen die Störschwingung so abgestimmt, daß der Flüssigkeitsstrahl in Resonanz schwingt.
Sind alle Parameter eingestellt, werden die Tropfen in der Kühlflüssigkeit aufgefangen, anschließend werden sie gehärtet und getrocknet.

Beispiel:

Wandmaterial:		Füllung:
Gelatine	17.0	Oleum arachidis
Aqua demin.	ad 100.0	

Temperatur:	65	°C	25	°C
Viskosität:	17	mPas	79	mPas
Dichte:	1,03	g/cm³	0,92	g/cm³
Oberflächenspannung:	0,0462	N/m	0,029	N/m

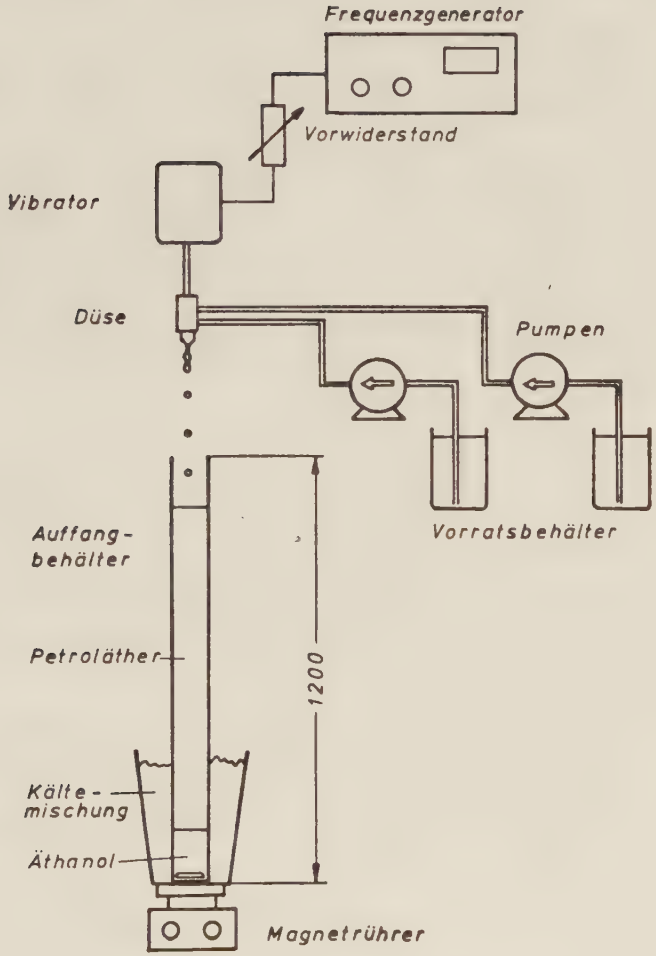


Abb. 14 Apparatur zur Herstellung von Gelatinemikrokapseln

Düse:	innen:	0,2 mm Ø
	außen:	0,3 mm Ø
Volumenstrom:	Wandmaterial:	10,6 ml/min
	Füllung:	6,4 ml/min
Schwingungssanregung:		312 Hz
Kühlflüssigkeit		Petroläther 50/70 /Äthanol 96%

Herstellungsapparatur: siehe Abb.14

Die Kühlflüssigkeit ist ein Zweiphasengemisch aus Petroläther als oberer Phase und Äthanol als unterer Phase. Der Petroläther hat die Aufgabe, die Kapseln abzukühlen und dadurch die runde Form der Kapseln zu stabilisieren. Im Äthanol werden die Kapseln gehärtet und der Petroläther sowie evtl. anhängendes Öl abgewaschen. Ständiges Rühren des Äthanols verhindert Agglomerieren der Kapseln.

Ergebnis:
Bild 6 zeigt die Mikrokapseln, die nach dieser Vorschrift hergestellt wurden. Die Kapseln sind rund; dies wird durch den Formfaktor bestätigt (siehe 7.1.1).
Da in der Rezeptur kein Glycerin verwendet wurde, sind die Kapseln nicht vollständig dicht. Dies zeigt der Glanz der Mikrokapseln (Bild 6) und auch der Schatten auf der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahme (Bild 11).
Auf Hilfsstoffe wie Glycerin wurde absichtlich versichtlich, um die Zahl der Parameter möglichst klein zu halten und die Eigenschaften des reinen Wandmaterials herauszustellen.
Neben Agar-Agar ist Gelatine das geeignetste Wandmaterial zum Verkapseln von fetten Ölen.

6.1.2 Mikroverkapselung von Paraffinum perliquidum mit Agar-Agar

Für die Herstellung wird der Agar im Wasser dispergiert und kurz aufgekocht, damit ein gelierfähiges Sol entsteht. Die Apparatur wird temperiert und die Kapseln nach dem Tropfverfahren hergestellt. Dazu werden Wandmaterial und Füllung mit kleiner Strömungsgeschwindigkeit in die Kühlflüssigkeit getropft.
Als Kühlflüssigkeit dient dünnflüssiges Paraffinöl von 20 °C. Die Kapseln erstarren sehr schnell. Sie werden abgenutscht, mit Äthanol gewaschen und getrocknet.
Beim Trocknen schrumpft die Kapselwand stark zusammen, weil die Polymerkonzentration der Lösung mit 1% sehr gering ist. Die entstehenden Mikrokapseln sind also wesentlich kleiner als die Tropfen. Ihre Größe richtet sich nach der Füllmenge, denn die Kapselwand schmiegt sich eng um den Öltropfen. Wegen der großen Grenzflächenspannung zwischen Füllung und Hülle entstehen annähernd runde Kapseln (Bild 7). Die entstehenden Kapseln haben beachtliche mechanische Stabilität.
Nachteil von Agar-Agar als Wandmaterial ist die hohe Verarbeitungstemperatur. Flüssigkeiten mit niedrigem Siedepunkt und thermolabile Stoffe lassen sich schlecht damit verkapseln.

Beispiel:

Wandmaterial:		Füllung:	
Agar-Agar	1,0	Paraffinum perliquidum	
Aqua demin ad	100	Sudan III	q.s.

Düse: innen: 0,8 mm Ø
außen: 2mm Ø
Kühlflüssigkeit: dünnflüssiges Paraffinöl 20 °C

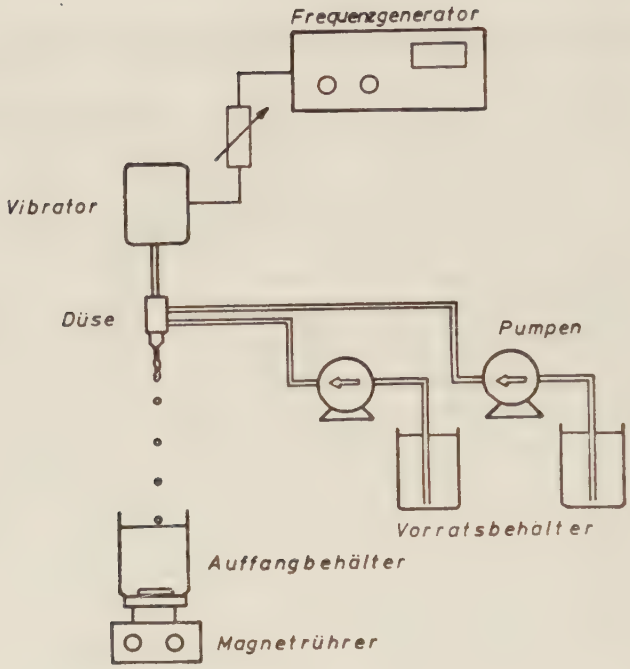


Abb.15 Apparatur zu Herstellung der Alginatkapseln

6.1.3 Verkapselung von Erdnußöl mit Alginaten

Das Natriumalginat wird in Wasser gelöst. Das Öl und die Natriumalginatlösung werden mit der Zweistoffdüse zertropft. Als Fällbad wird 6 %ige Calciumchloridlösung verwendet.
Die Kapseln bleiben zum Härten noch 12 h in der Calciumchloridlösung. Danach werden die Mikrokapseln abgenutscht und bei Zimmertemperatur getrocknet.

Beispiel:

Wandmaterial:		Füllung:	
Natriumalginat	2.0	Sudan III	0.1
Aqua demin.	ad 100	Oleum arachidis	ad 500

Temperatur:	25	°C	25	°C
Viskosität:	55	mPas	79	mPas
Dichte:	1,01	g/cm³	0,92	g/cm³
Oberflächenspannung:	0,0505	N/m	0,029	N/m

Düse:	innen:	0,2 mm Ø
	außen:	0,3 mm Ø
Volumenstrom:	Wandmaterial:	13,6 ml/min
	Füllung:	1,2 ml/min

Schwingungsanregung: 92 Hz
Fällbad: 6% ige Calciumchloridlösung
Herstellungsapparatur: siehe Abb.14

6.1.4 Mikroverkapselung von Olivenöl mit Copolymerisaten der Methacrylsäure und ihrer Ester

Olivenöl wurde als Modellflüssigkeit für die Füllung von magensaftresistenten Mikrokapseln ausgewählt, weil Eudragit L und S in unpolaren Lösungsmitteln unlöslich sind und weil sich fette Öle als Trägersubstanzen für Arzneistoffe in Kapseln bewährt haben. Für die Verkapselung des Öls werden verschiedene Rezepturen erprobt.

Herstellungsverfahren:

Das Eudragit wird in den organischen Lösungsmitteln gelöst, anschließend wird der Wasseranteil portionsweise eingearbeitet und solange gerührt, bis eine homogene Lösung entstanden ist. Dann können Wandmaterial und Olivenöl in das Fällbad getropft werden.

Bild 6: Gelatinemikrokapseln, gefüllt mit Erdnußöl

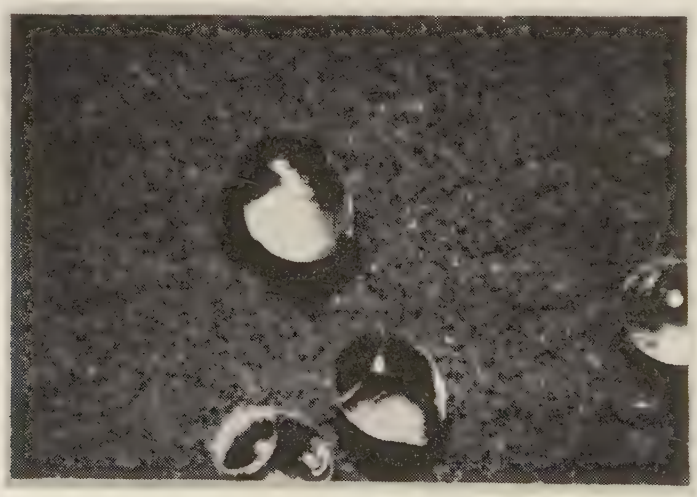


Bild 7: Paraffinum perliquidum verkapselt mit Agar-Agar

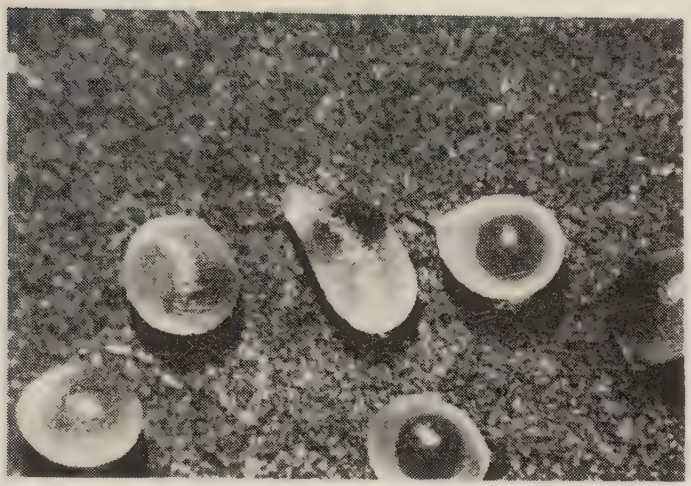


Bild 8: Alginatmikrokapseln vor dem Trocknen

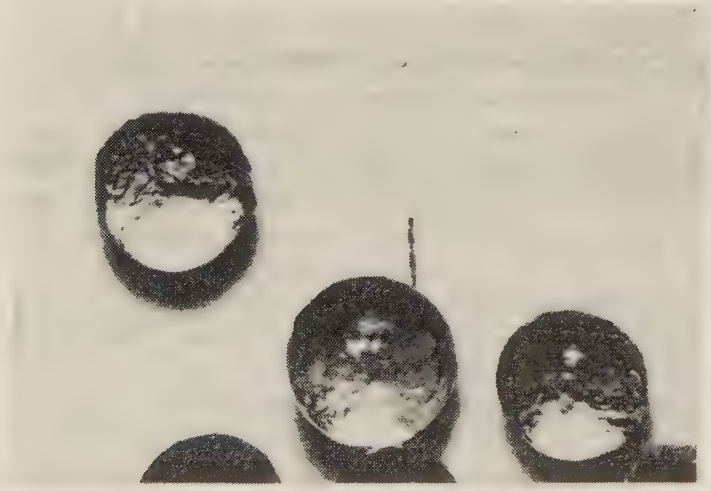


Bild 9: Gelatine-Nicethamid-Mikrokugeln

Als Fällbad dient schwach angesäuertes Wasser mit pH 4. Im Fällbad erstarren die Kapseln und werden durch Abnutschen isoliert. Die Mikrokapseln können bei Zimmertemperatur getrocknet werden.

Rezepturen:	1	2	3	4	5
Eudragit L 100		14.0		13.0	14.0
Eudragit S 100	15.0		13.5		
Äthanol 96%	17.5	22.5	36.5	33.0	34.0
Aceton	17.5	27.0	28.5	31.5	29.0
Isopropanol	28.0				
Triacetin				2.5	2.4
PEG 1500					2.4
Tween 80					0.2
Aqua dem.	22.0	36.5	21.5	20.0	18.0

Beispiel:

Wandmaterial: Rp.4 Füllung: Olivenöl

Temperatur:	65	°C	25	°C
Viskosität:	120	mPas	63	mPas
Dichte:	0,91	g/cm³	0,915	g/cm³
Oberflächenspannung:	0,031	N/m	0,035	N/m

Düse:	innen:	0,8 mm Ø
	außen:	2mm Ø
Volumenstrom:	Wandmaterial:	14,4 ml/min = 14,2 g/min
	Füllung:	11,1 ml/min = 10,2 g/min

Um eine Kontrolle über die Menge an verkapselter Substanz zu erhalten, wurde das Aufanggefäß mit dem Fällbad vor und nach dem Zertropfen gewogen. Das Gewicht nahm um 11,8 g zu, was bedeutet,

daß 6,65 g Wandmaterial und 5,15 g Olivenöl zertropft wurden. Die Mikrokapseln wogen nach dem Isolieren und Abtupfen des anhängenden Wassers 19,16 g. Ihr Gewicht hatte sich also durch das bei der Fällung in die Kapselwand hineindiffundierte Wasser (vgl 5.3) fast verdoppelt.
Die Kapseln wurden 20 h bei Zimmertemperatur (40% rel. Luftfeuchte) auf einem Uhrglas getrocknet und wogen nach dem Trocknen 5,52 g.
Nach dem Trocknen wurden einige Mikrokapseln aufgeschnitten. Sie hatten innen Hohlräume (Bild 14). Durch Nachprüfen ergab sich, daß die Mikrokapseln 1,02 g nichtflüchtige Bestandteile (0,86 g Eudragit L100, 0,16 g Triacetin) und 4,5 g Olivenöl enthalten müssen; 0,65 g Olivenöl wurden nicht eingekapselt.
Die Mikrokapseln enthalten, obwohl sie innen Hohlräume haben, 81,5 % Olivenöl.

Ergebnis der Versuchsreihe

Mit den angegebenen Rezepturen wurden weitere Versuche mit unterschiedlichen Volumenströmen durchgeführt. Dabei stellte sich heraus, daß die Kapseln bei niedrigem Füllungsgrad große Hohlräume enthalten und das Öl von der Kapselwand aufgesaugt wird. Ist der Füllungsgrad der Kapseln groß, sind die Kapseln auch innen mit Öl gefüllt.
Beim Trocknen schrumpfen die Mikrokapseln nicht zusammen. Der Grund dafür liegt in der Verwendung von Wasser in der Rezeptur und als Fällbad. Nach dem Auffangen der Tropfen diffundieren die Lösungsmittel ins Wasser, Wasser diffundiert in die Hülle. Die Hüllsubstanz koaguliert, Schrumpfen der Hülle wird durch das eingedrungene Wasser verhindert.
Auch beim Trocknen kann die Hülle nicht mehr schrumpfen, denn dazu müßte sie sich zumindest teilweise in der Restflüssigkeit lösen können. Die Hülle enthält aber während der Trocknung

hauptsächlich Wasser, das zuletzt verdunstet.
Dadurch, daß die Kapselwand nicht schrumpft, enthält sie viele Hohlräume (vgl. Bilder 14,15,16), die das Öl auf Grund der Kapillarkräfte aufsaugen. Dieser Vorgang kann auch visuell verfolgt werden. Kurz nach dem Trocknen sind die Kapseln weiß, durch das Öl werden sie langsam durchsichtig. Gleichzeitig verschlechtern sich die Fließeigenschaften. Werden die Mikrokapseln auf einer saugfähigen Unterlage - z.B. Filterpapier getrocknet - dann wird das Öl auf Grund der Kapillarkräfte aus der Wand herausgesaugt.
Mit dem Füllungsgrad sinkt die Stabilität der Kapselwand. Die Mikrokapseln sind bei einem Füllungsgrad von 80 % leicht brüchig. Die Kapselwand hat die günstigsten Eigenschaften, solange sie noch etwas Wasser enthält. Durch das Wasser wird das Hinausdiffundieren des Öls verhindert und außerdem ist die Kapselwand stabiler.
Die Mikroverkapselung von Ölen mit Eudragit zur Erzielung frei fließender Pulver ist bei Verwendung von Wasser für Wandmateriallösung und Fällbad nicht möglich. Die Anwendung dieser Mikrokapseln in wäßrigen Liquida zum Schutz vor Zersetzung und Inkompatibilitäten während der Lagerung und gleichzeitig zur gesteuerten Freigabe im Magen-Darm-Track ist denkbar.

6.1.5 Cellulosederivate

6.1.5.1 Äthylcellulose

Der Einfluß von Wasser auf die Stabilität der Kapselwand soll an einem zweiten Beispiel untersucht werden. Für diesen Versuch wird Äthylcellulose T 50 (Äthoxylgehalt 49.0%+, Viskosität 50 cP in einer 5 %igen Lösung von Toluol:Äthanol 80/20)verwendet.
Die Äthylcellulose wird in einem geeigneten Lösungsmittel gelöst. Wandmaterial und Füllung mit einer Zweistoffdüse zertropft

(Vibratorfrequenz 100 Hz) und in Wasser von 14 °C aufgefangen. Die Kapseln verfestigen sich und brauchen nicht mehr gehärtet werden.

Anschließend werden die Kapseln an der Luft bei Raumtemperatur getrocknet. Solange die Kapselwand noch Wasser enthält, ist sie stabil und undurchlässig für das Erdnußöl. Wenn beim Trocknen der Wassergehalt der Hülle abnimmt, diffundiert das Öl in die Hülle und nach außen. Innerhalb von 10 Tagen bildet sich aus der Äthylcellulose und dem Erdnußöl ein Gel.

Das Beispiel zeigt, daß alle Komponenten der Hülle Einfluß auf ihre mechanische Stabilität und Permeabilität haben. Diese Kapseln sind stabil, so lange die Wand Wasser enthält. Gleichzeitig bedeutet dies, daß bei dieser Rezeptur die Kapselwand für Wasser permeabel ist.

Beispiel:

Wandmaterial:		Füllung:	Erdnußöl
Äthylcellulose T50	10		Sudan III q.s.
Aceton	80		
Aqua dem.	10		

Düse: innen: 0,8 mm ∅
außen: 2mm ∅
Volumenstrom: insgesamt 9,1 ml/min
Schwingungsanregung: 100 Hz
Fällbad: Wasser 15 °C

6.1.5.2 Celluloseacetatphthalat

Als Wandmaterial wird eine Mischung aus CAP und PEG 4000 verwendet. Sie werden unter leichtem Erwärmen gelöst. Als Füllung dient Olivenöl, als Fällbad Wasser von 15 °C. Ein Agglomerieren der Kapseln wird durch Rühren mit einem Magnetrührer verhindert.
Nach dem Zertropfen können die Kapseln bei Raumtemperatur getrocknet werden.
Im Gegensatz zu den Äthylcellulosekapseln schließen die Mikrokapseln das Öl ein. Nachteil dieser Mikrokapseln ist, daß sie keine runde Form besitzen. Durch das PEG 4000 wird wahrscheinlich die Grenzflächenspannung zum Wasser zu stark herabgesetzt.

Beispiel:

Wandmaterial:		Füllung:
CAP	10.8	Olivenöl
PEG 4000	22.0	
Cremophor AP fest	1.2	
Aceton	40.0	
Äthanol	25.0	
Düse: innen:		0,8 mm ∅
außen:		2mm ∅
Fällbad:		Wasser 15 °C

6.2 Mikroverkapselung von Nicotinsäurediäthylamid

Nicethamid liegt gewöhnlich als ölige Flüssigkeit vor, da es einen Schmelzpunkt von 22 - 24 °C hat. Ein geringer Wasseranteil setzt den Erstarrungspunkt stark herab. Selbst bei reiner Substanz setzt die Kristallisation verzögert ein; Impfkristalle können bei - 30 °C erhalten werden (44).
Nicethamid ist sehr leicht löslich in Wasser, löslich in Äthanol, Chloroform, Aceton. Gleichzeitig hat es gute Löseeigenschaften. Auf Grund dieser Eigenschaften stellt Nicethamid hohe Anforderungen an das Wandmaterial und das Auffangbad. Nicethamid darf das Wandmaterial nicht lösen und selbst während der Verfestigung der Kapselwand darf es nicht zu schnell in die Wand oder gar in das Fäll- bzw. Kühlbad diffundieren.
Rezepturen für dieses Problem können nur empirisch aufgestellt werden, da vom Nicethamid keine Löslichkeitsparameter vorliegen.

6.2.1 Nicethamid verkapselt mit Gelatine

Die Herstellung der Mikrokapseln erfolgt wie unter 6.1.1 beschrieben. Bei Zertropfen vermischen sich Nicethamid und Gelatine. Dadurch entstehen feste Mikrokugeln, aber keine Kapseln mit Hülle und Füllung.
Nicethamid kann in Gelatinekapseln haltbar gebunden werden, weil im Kühlbad durch die fortschreitende Verfestigung der Kapselwand und die damit verbundene Erhöhung ihrer Viskosität ein Herausdiffundieren des Nicothinamids ins Härtebad gehemmt wird. Das Härten der Kugeln wird bei - 20 °C durchgeführt.

Beispiel:

Wandmaterial:		Füllung:
Gelatine	25	Nicethamid
Aqua demin.	ad 100	

Düse:	innen:	0,2 mm Ø
	außen:	0,3 mm Ø
Volumenstrom:	insgesamt:	20,8 ml
Kühlflüssigkeit:	Petroläther/	Äthanol 96%

6.2.2 Nicethamid verkapselt mit Natriumalginat

Die Herstellung erfolgte, wie unter 6.1.3 beschrieben.

Beispiel:

Wandmaterial:		Füllung:
Natriumalginat	2.0	Nicethamid
Aqua demin.	ad 100	

Düse:	innen:	0,2 mm Ø
	außen:	0,3 mm Ø
Fällbad:		6 %ige Calciumchloridlösung

6.2.3 Ergebnis der Versuchsreihe

Obwohl die Mikroverkapselung von Nicethamid ein schwieriges Problem darstellt, ist es möglich, ein festes Produkt zu erhalten. Die Verkapselung mit Natriumalginat stellt weniger Anforderungen an die Geräte als mit Gelatine, ergibt aber keine schöne Kapselform. Bei der Verkapselung mit Gelatinelösung entstehen Kugeln (Bild 9) mit hoher mechanischer Stabilität und guten Fließeigenschaften.

6.3 Mikroverkapselung von ätherischen Ölen

Die Möglichkeiten der Mikroverkapselung durch Zertropfen von Flüssigkeitsstrahlen soll an ätherischen Ölen überprüft werden. Dabei wurde weniger die therapeutische Anwendung berücksichtigt, sondern es stand das Verhalten der Kapselwand gegenüber den leicht flüchtigen Ölen im Vordergrund. Die Anwendung von mikroverkapselten ätherischen Ölen z.B. als Karminativa ist durchaus denkbar.
Neben der Flüchtigkeit stellt die Lösefähigkeit der ätherischen Öle ein Problem dar. Viele synthetische Stoffe fallen als Wandmaterialien aus. Für eine therapeutische Anwendung stellt das aber nicht unbedingt einen Nachteil dar.

6.3.1 Kümmelöl verkapselt mit Gelatine

Die Herstellung der Mikrokapseln erfolgt wie unter 6.1.1. durch Zertropfen.

Beispiel:

Wandmaterial:			Füllung:	
Gelatine		17	Kümmelöl	
Aqua demin.		ad 100	Sudan III	q.s.
Düse:	innen:	0,2 mm Ø		
	außen:	0,3 mm Ø		
Volumenstrom:	Wandmaterial:	21,2 ml/min		
	Füllung:	5,2 ml/min		

Schwingungsanregung: 550 Hz
Kühlflüssigkeit: Petroläther/Äthanol 96%
Ergebnis:
Da das Kümmelöl mit Sudan III angefärbt wurde, ist direkt nach dem Versuch eine Aussage über den Füllungsgrad der Kapseln

möglich.
Von den Mikrokapseln waren innen nur wenige rot gefärbt, es enthalten also nur wenige ätherisches Öl. Dies liegt wahrscheinlich an der Verarbeitungstemperatur für die Gelatinelösung. Aus diesem Grunde ist Gelatine für diese Art der Mikroverkapselung von ätherischen Ölen weniger geeignet.

6.3.2 Kümmelöl verkapselt mit Natriumalginat

Die Mikroverkapselung erfolgte wie unter 6.1.3 beschrieben. Nach dem Härten wurden die Kapseln mit Warmluft von ca. 50 °C getrocknet.

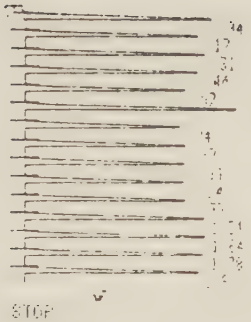
Beispiel:

Wandmaterial:		Füllung:
Natriumalginat	2.0	Kümmelöl
Aqua demin.	ad 100	

Düse:	innen:	0,2 mm Ø
	außen:	0,3 mm Ø
Volumenstrom:	Wandmaterial:	10,8 ml/min
	Füllung:	1,2 ml/min

Tropfenbildungsfrequenz: 50 Hz
Fällbad: 6%ige Calciumchloridlösung

Die Mikroverkapselung wurde mit Hilfe der Überwachungseinrichtung registriert. Aus der Kurve (Abb. 15) geht hervor, daß der Strahl gleichmäßig zerfällt und annähernd gleich große Kapseln gebildet werden.



STOP

RUN # 5 JUN/03/83 18:09:36

AREA%

RT	AREA	TYPE	AR/HT	AREA%
0.04	283[illegible]300	SBB	0.024	7.[illegible]98
0.17	260[illegible]700	SBB	0.024	6.[illegible]99
0.31	26[illegible]040	SBB	0.024	6.[illegible]92
0.44	2499000	SBB	0.023	6.592
0.57	2294[illegible]00	DSBB	0.023	5.[illegible]88
0.71	290[illegible]900	SBB	0.023	7.612
0.84	2321100	SBB	0.025	6.189
0.97	240[illegible]200	SBB	0.024	6.[illegible]75
1.11	23[illegible]4700	SBB	0.023	6.483
1.24	229[illegible]900	SBB	0.023	5.983
1.37	237[illegible]300	SBB	0.024	6.197
1.51	2773300	SBB	0.025	7.239
1.64	27[illegible]2100	SBB	0.024	7.106
1.78	2583700	SBB	0.023	6.744
1.91	2563900	ISBP	0.023	6.692

TOTAL AREA= 3.831E+07
MUL FACTOR= 1.0000E+00

Abb.16 Meßprotokoll über den Strahlzerfall bei der Mikroverkapselung von Kümmelöl mit Natriumalginat. Zeitliche Dehnung: Aufnahmezeit: 300 ms, Wiedergabezeit: 2 min.

Auswertung des Meßprotokolls

Volumenstrom: 21 ml/min = 350 µl/s
Zeit: .105-1.84 t = .261 s
Volumen in disem Zeitraum V = 91.35 µl
Mittleres Tropfenvolumen $\overline{V}_T$ = 7.026923 µl
Mittlere Projektionsfläche $\overline{A}_T$ = 4.435415 mm²
Mittlerer Tropfendurchmesser $\overline{d}_T$ = 2.376414 mm

Meßwert	RT	AREA	Rel.Tropf	Projekt. A_T mm²	Volumen V_T µl	Durchm. d_T mm
	.04	2834300				
1	.17	2604700	1.028794	4.563127	7.332595	2.410385
2	.31	2671000	1.054981	4.679277	7.614334	2.440869
3	.44	2499000	.9870448	4.377953	6.890813	2.360971
4	.57	2294200	.9061537	4.019168	6.061331	2.262159
5	.71	2992900	1.182123	5.243208	9.031490	2.583768
6	.84	2371100	.9365274	4.153888	6.368628	2.299760
7	.97	2404200	.9496011	4.211875	6.502450	2.315756
8	1.11	2330400	.9204519	4.082586	6.205358	2.279936
9	1.24	2292200	.9053638	4.015664	6.053407	2.261173
10	1.37	2374300	.9377913	4.159494	6.381525	2.301311
11	1.51	2773300	1.095387	4.858495	8.055943	2.487173
12	1.64	2722400	1.075282	4.769324	7.835181	2.464243
13	1.78	2583700	1.020499	4.526338	7.244097	2.400648
	1.91	2563900				
Summe		32913400	13.00000	57.66040	91.57715	30.86815
Zahl der Meßwert		13		13	13	13
Mittelwert		2531800		4.435415	7.044396	2.374473
Standardabweichung		215457.0		.3774553	.9087856	.0999589
Rel.Standardabw. in %		8.510032		8.510033	12.90083	4.209731

6.3.3 Thymianöl verkapselt mit Natriumalginat

Die Herstellung erfolgte wie unter 3.6.2 beschrieben.

Beispiel:

Wandmaterial:		Füllung:
Natriumalginat	2.0	Thymianöl
Aqua demin.	ad 100	

Düse:	innen:	0,2 mm Ø
	außen:	0,3 mm Ø
Volumenstrom:	Wandmaterial:	13,2 ml/min
	Füllung:	7,8 ml/min

Schwingungsanregung: 63 Hz

Fällbad: 6%ige Calciumchloridlösung

Ergebnis der Verkapselung ätherischer Öle mit Natriumalginat:

Damit die Qualität der Mikrokapseln beurteilt werden kann, werden die Kapseln mit Hilfe der Gaschromatographie untersucht. Eine Voruntersuchung durch Aufschneiden der Kapseln ergab, daß sie ätherisches Öl in flüssiger Form enthalten.

7. Prüfung der Mikrokapseln

7.1 Mikroskopische Teilchenanalyse

Mit Hilfe der mikroskopischen Teilchenanalyse soll der Durchmesser und der Formfaktor der Mikrokapseln bestimmt werden.
Die Formfaktoren sind auf den Bereich von 0 bis 1 normiert. Der Formfaktor 1 entspricht der Kugelform. Wie alle mikroskopischen Analyseverfahren ist auch die Bestimmung des Formfaktors eine Konventionsmethode, d.h. die Meßergebnisse sind nur vergleichbar, wenn sie unter gleichen Bedingungen gewonnen werden. Für die Bestimmung des Formfaktors gibt es mehrere Methoden; er kann z.B. aus dem Achsenverhältnis der Ellipse berechnet werden.
Für die Bestimmung des Formfaktors werden die Mikrokapseln auf einen Objektträger gelegt und mit dem Zeiss Mikroskop UNIVERSAL mit aufgesetzter Fernsehkamera und dem Planachromat 2,5/0,08 als Objektiv aufgenommen. Das Bild wird mit dem Bildanalysator IBAS (Interaktives Bild-Analysator-System der Firma Kontron) ausgewertet. Bei diesem System errechnet sich der Formfaktor aus dem Verhältnis $4\pi \cdot$ Fläche/Umfang^2.
Bei der Teilchenanlyse wurden Gelatinekapseln mit Mikrokapseln verglichen, die eine Alginathülle haben. Die Histogramme zeigen die Häufigkeitsverteilung der Flächen (19,24), der Umfänge (20,25) und der sich daraus ergebenden Formfaktoren (21,26).
Bei den Alginatkapseln wurden außerdem noch der kleinste und der größte Durchmesser (d_{min} u. d_{max}) bestimmmt (22,23).
Obwohl nur ein kleines Teilchenkollektiv vorliegt (Abb. 17,18), zeigt das Meßergebnis einen signifikanten Unterschied der Teilchenformen und bestätigt den Eindruck, der sich aus den Bildern (6,8) ergibt. Wird Gelatine als Wandmaterial und Petroläther als Kühlflüssigkeit verwendet, entstehen runde Mikrokapseln, bei Natriumalginat weichen die Kapseln stark von der Kugelform ab.

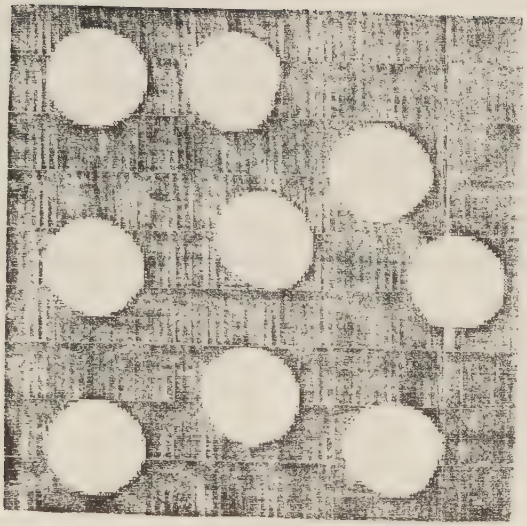


Abb. 17: Gelatinemikrokapseln. Teilchenkollektiv der Analyse

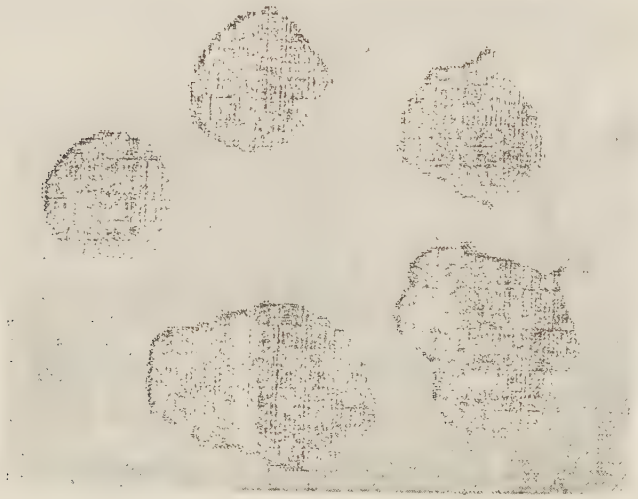


Abb. 18: Alginatmikrokapseln. Teilchenkollektiv der Analyse

Meßwerte

Alginatkapseln

COUNT	AREA mm²	PERIM. mm	FORM PE	DMIN mm	DMAX mm
1	.5835	2.884	.8815	.8703	.9192
2	1.289	4.530	.7894	1.101	1.625
3	.6880	3.180	.8551	.8879	1.049
4	1.150	4.458	.7274	1.173	1.434
5	.7351	3.462	.7705	.9739	1.112

Gelatinekapseln

COUNT	AREA mm²	PERIM. mm	FORM PE	D*) mm
1	.7422	3.240	.8893	.9721
2	.7592	3.258	.8986	.9832
3	.7052	3.172	.8807	.9475
4	.7255	3.228	.8747	.9611
5	.7278	3.231	.8762	.9626
6	.7330	3.231	.8825	.9660
7	.7719	3.313	.8839	.9914
8	.7046	3.186	.8724	.9472
9	.7080	3.167	.8868	.9494

*) Durchmesser des flächenäquivalenten Kreises

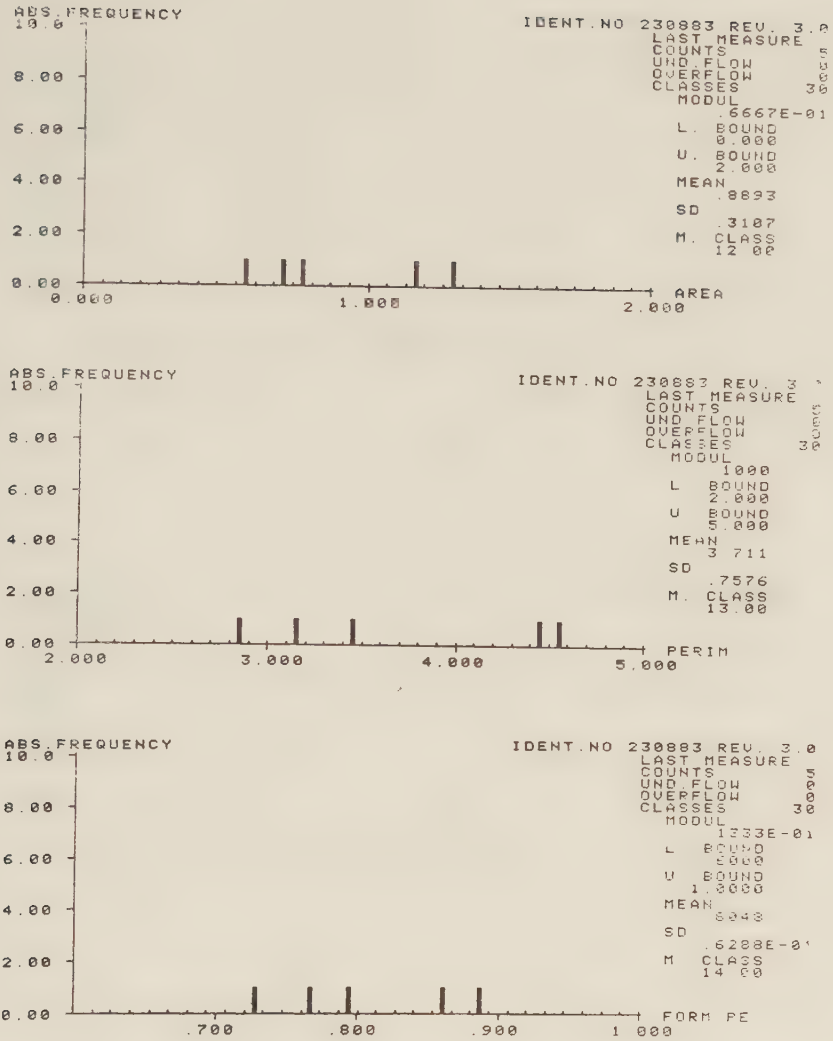
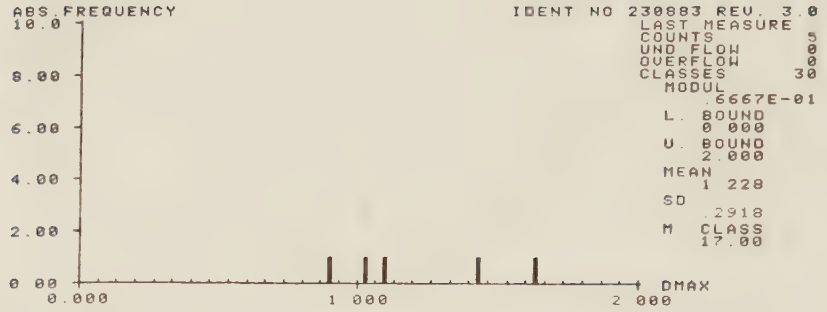


Abb. 19 -21 Teilchenanalyse der Alginatkapseln. Fläche, Umfang, Formfaktor



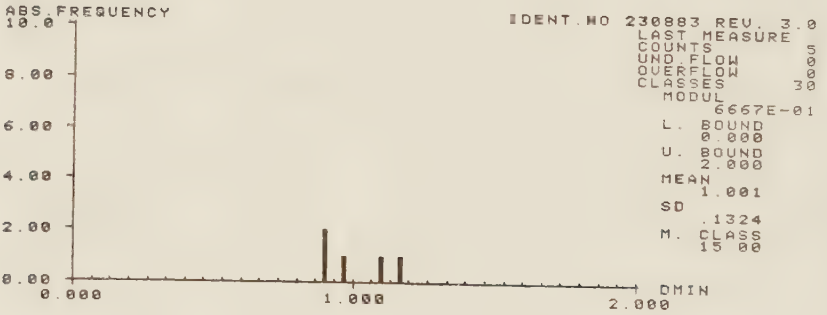


Abb.22 Teilchenanalyse der Alginatkapseln. Kleinster und größter Durchmesser (d_{min} u. d_{max})

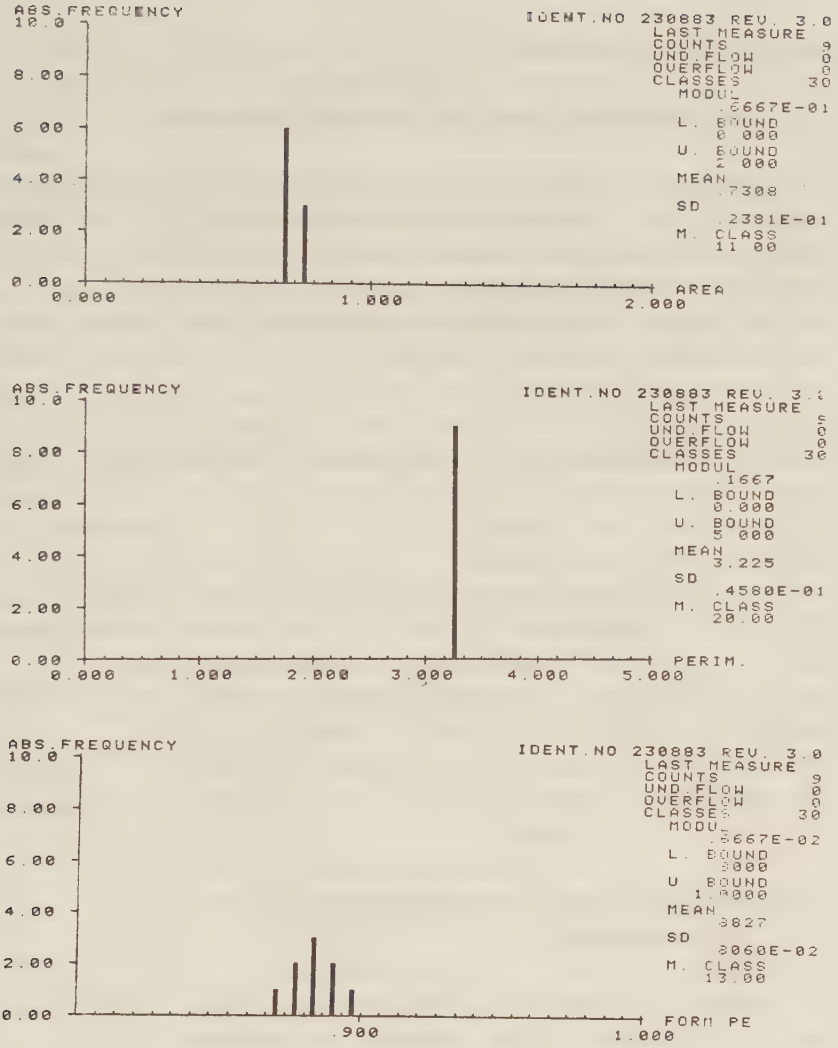


Abb. 24-26 Teilchenanalyse der Gelatinekapseln. Fläche, Umfang, Formfaktor

7.2 Gehaltsbestimmungen

7.2.1 Bestimmung des Erdnußöls in Gelatinekapseln

Zur Bestimmung des Füllungsgrads werden die Gelatinekapseln (Beispiel 6.1.1) gewogen und anschließend zerstört. Das Erdnußöl wird mit Petroläther ausgewaschen und anschließend werden die Wandfragmente eine Stunde bei 105 °C getrocknet.
Aus dem Gewicht der Kapselhülle ergibt sich der Füllungsgrad. Er beträgt bei den geprüften Kapseln 72,9 %.

7.2.2 Gehaltsbestimmung von Nicethamid in Gelatinekugeln

Für die Gehaltsbestimmung werden ca. 500 mg Mikrokapseln (Beispiel 6.2.1), genau gewogen, in 10 ml Wasser gelöst und viermal mit je 40 ml Chloroform ausgeschüttelt. Chloroform wird mit dem Rotavapor zurückgewonnen. Die Titration wird im Rundkolben nach der Vorschrift des Europäischen Arzneibuches durchgeführt.
Vergleichstitrationen ergeben, daß Nicethamid mit Chloroform quantitativ ausgeschüttelt werden kann.
Die Gehaltsbestimmung ergibt, daß die untersuchten Mikrokugeln 23,6 % Nicethamid enthalten.

7.2.3 Gehaltsbestimmung der ätherischen Öle mit Gaschromatographie

Die gaschromatographische Gehaltsbestimmung der ätherischen Öle basiert auf Untersuchungen von Fehr und Stenzhorn (42,43).
Für die Gehaltsbestimmung werden die Mikrokapseln in ein Meßkölbchen eingewogen und mit einem geeigneten Lösungsmittel aufgefüllt. Aus dem Volumen des Meßkölbchens sowie dem Gewicht und der

Dichte des Lösungsmittels wird das Volumen berechnet, das die Mikrokapseln einnehmen. Die Mikrokapseln werden mit einem Glasstab zerdrückt, der Überstand vorsichtig dekantiert und chromatographiert.
Für die Bestimmung des Füllungsgrades ist es nicht notwendig, das ätherische Öl in alle Komponenten aufzutrennen, lediglich das Verhältnis Lösungsmittel zu ätherischem Öl ist interessant. Aus diesem Verhältnis kann das Volumen des ätherischen Öls berechnet und der Füllungsgrad in Volumenprozent angegeben werden.
Bestätigt wird dieses Vorgehen durch die Erkenntnis, daß sich die Zusammensetzung des ätherischen Öls während der Lagerung ändert. Darum ist es nicht möglich, den Gehalt auf eine Komponente zu beziehen. Ein interner Standard wurde nicht mitverkapselt, weil sein Einfluß auf die Eigenschaften der Kapselwand nicht vorausgesagt werden kann.

Gaschromatograph:	Hewlett-Packard Gas Chromatograph 5700 A	
Trägergas:	Helium	
	Volumenstrom:	20 ml/min
Detektor:	Wärmeleitfähigkeitsdetektor	
	Verstärkung:	16
	Empfindlichkeit:	5
Temperaturen:	Einspritzblock:	250 °C
	Detektor:	250 °C
	Ofen, Temperaturprogramm:	
	Anfangstemperatur T_1:	80 °C 2 min
	Aufheitzrate:	4 °/min
	Endtemperatur T_2:	200 °C 4 min
Säule:	1/8" 6 feet Stahlsäule 10% UCC W 982	
	Chromosorb W AW DMCS	

eingespritzte Menge: jeweils 20 µl
Integrator: Hewlett-Packard Integrator 3390 A

7.2.1 Gehaltsbestimmung von Thymianöl in Alginatkapseln

Als Vergleichssubstanz wird eine 10 %ige Lösung von Thymianöl in Methylenchlorid hergestellt und chromatographiert (Abb.26).
Die Mikrokapseln (6.3.2) werden in ein Meßkölbchen mit Methylenchlorid eingewogen und mit einem Glasstab zerdrückt. Die Wandfragmente sedimentieren, der Überstand wird vorsichtig dekantiert und chromatographiert (Abb.27).
Die Gehaltsbestimmung wurde 14 Tage nach der Herstellung der Mikrokapseln und offener Lagerung bei Raumtemperatur durchgeführt. Nach dieser Zeit enthalten die Mikrokapseln noch 70 % (V/V) Thymianöl. Aus den Chromatogrammen ist zu erkennen, daß sich das Verhältnis der niedrigsiedenden zu den höhersiedenden Komponenten verändert hat. Ein Teil der niedrigsiedenden Bestandteile ist verdunstet.

7.2.2. Gehaltsbestimmung von Kümmelöl in Alginatkapseln

Als Vergleichssubstanz wird eine 2 %ige Lösung von Kümmelöl in Methylenchlorid hergestellt und chromatographiert (Abb.28)
Die Mikrokapseln (6.3.2) enthalten weniger Öl und sind viel stabiler als die Thymianölkapseln. Da es nicht möglich ist, sie mit einem Glasstab zu zerdrücken, werden sie im Kühlraum bei 4 °C mit einem Mörser zerkleinert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die Lösung wird chromatographiert (Abb.29).
Da die Gehaltsbestimmung drei Tage nach der Herstellung der Mikrokapseln durchgeführt wurde, kann noch keine Aussage über das Verhältnis niedrigsiedender zu höhersiedender Komponenten gemacht werden. Die Mikrokapseln enthalten 20,5 % (V/V) Kümmelöl.

Abb.27 Gaschromatogramm von Thymianöl

Abb.28 Gehaltsbestimmung von Thymianöl in Mikrokapseln

Abb.29 Gaschromatogramm von Kümmelöl

Abb.30 Gehaltsbestimmung von Kümmelöl in Mikrokapseln

7.3 Rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Mikrokapseln

Um Erkenntnisse über den Bau und damit über die Eigenschaften der Kapselwand zu bekommen, sind rasterelektronenmikroskopische Aufnahmen der Mikrokapseln hilfreich.

Die Gelatinekapseln, die mit Erdnußöl gefüllt sind, unterscheiden sich in ihrer Oberflächenstruktur (Bild 10) von denen, die mit Nicethamid (Bild 19) gefüllt sind. Bei den Erdnußölkapseln liegt eine reine Gelatinehülle vor, bei den Nicethamidkapseln hat sich das Nicethamid beim Zertropfen und im Kühlbad mit der Gelatinelösung vermischt. In den entstandenen Mikrokugel liegt wahrscheinlich ein Gelatine-Nicethamid-Gel vor.

Besonders interessant sind die Aufnahmen von den Eudragitkapseln (Bilder 12 - 16). Sie haben eine fast glatte Oberfläche; ein Schnitt durch eine Kapsel zeigt die innere Struktur: viele Hohlräume, die die fetten Öle aufsaugen können. Die eigentliche Kapselwand ist hauchdünn.

Die Alginatkapsel (Bild 18) ist bei der Präparation im Vakuum geplatzt. Die Oberflächenstruktur (Bild 17) ist trotzdem gut zu erkennen.

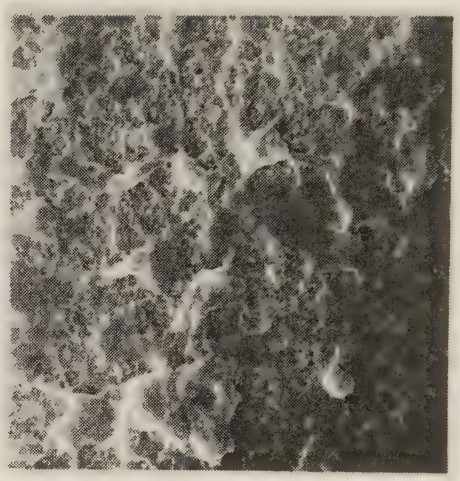


Bild 10: Oberfläche einer Gelatinekapsel (Maßstab ca. 1400 : 1)

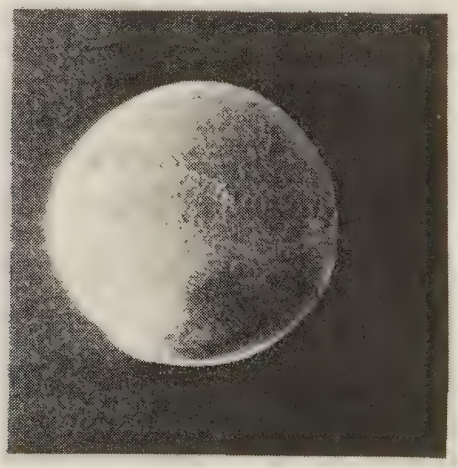


Bild 11: Gelatinemikrokapsel, gefüllt mit Erdnußöl (ca. 70:1)

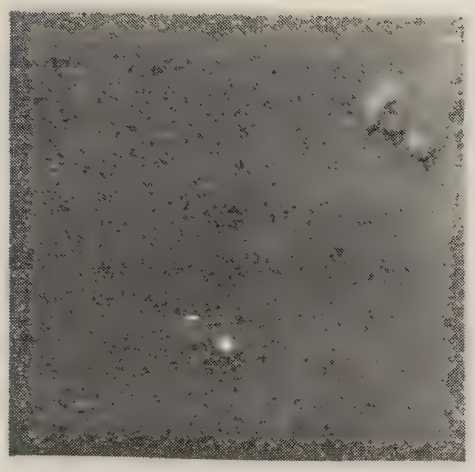


Bild 12: Glatte Oberfläche einer Eudragitmikrokapsel (ca.1300:1)

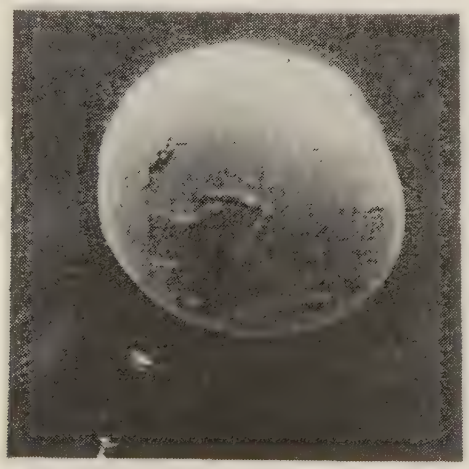


Bild 13: Olivenöl mikroverkapselt mit Eudragit (ca. 65:1)

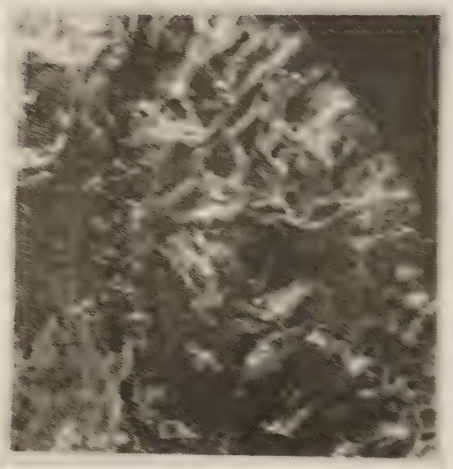


Bild 14: Hohlräume an der Kapselwand (ca. 150:1)

Bild 15: Die Grenzschicht (ca. Hauchdünn (ca. 940 :1)

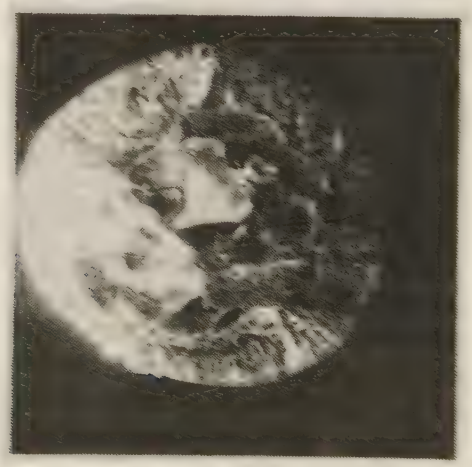


Bild 16: Schnitt durch eine Zugprüfkapsel (ca 95 :1)

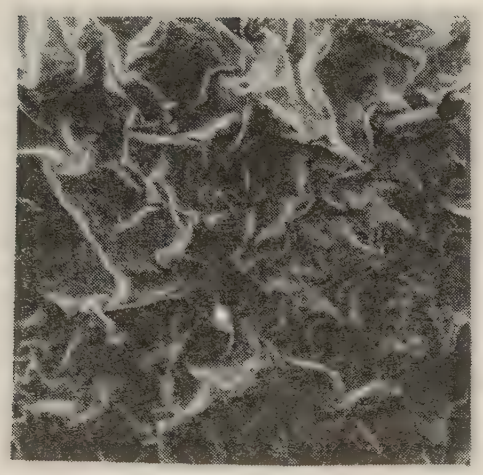


Bild 17: Oberfläche einer Alginatmikrokapsel (ca 680:1)

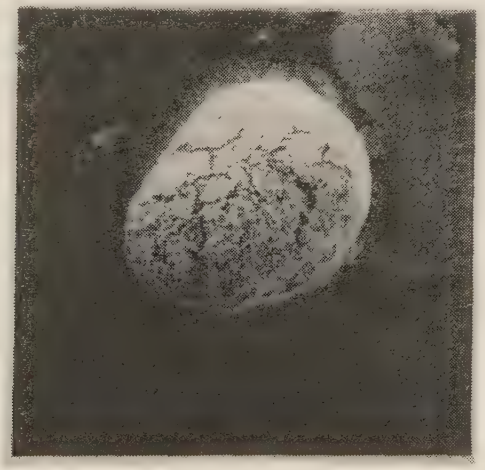


Bild 18: Alginatkapsel, bei der Präparation geplatzt (ca 68:1)

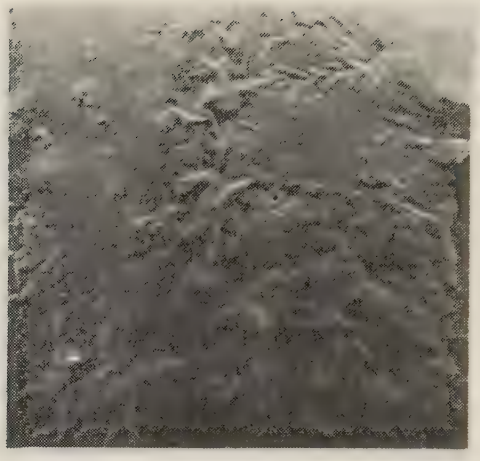


Bild 19: Oberfläche der Nicethamid-Gelatine-Mikrokugel (ca.280:1)

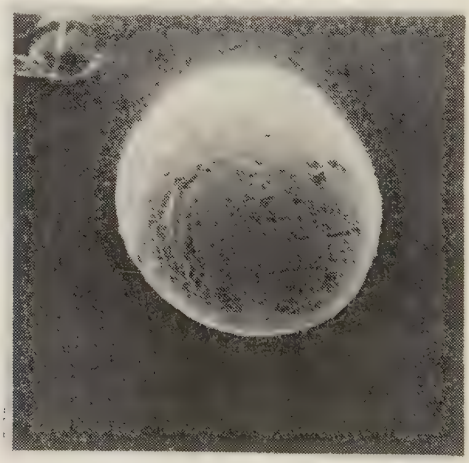


Bild 20: Nicethamid mikroverkapselt mit Gelatine (ca. 70:1)

8. Zusammenfassung

In dieser Arbeit werden die Möglichkeiten und Grenzen eines Verfahrens beschrieben, Mikrokapseln durch Zertropfen von Flüssigkeitsstrahlen herzugestellen.
Zu Beginn werden die physikalischen Grundlagen des Strahlzerfalls zusammengestellt. Daraus ergibt sich, daß durch Zertropfen Mikrokapseln einheitlicher Größe hergestellt werden können. Der Düsendurchmesser bestimmt den Tropfendurchmesser, dieser ist wenigstens das 1,89-fache des Düsendurchmessers und nimmt mit der Viskosität der Flüssigkeit zu. Durch Schwingungsanregung werden der Strahlzerfall und die Bildung gleich großer Tropfen gefördert. Dabei hat die Frequenz der Störschwingung kaum Einfluß auf die Tropfengröße.

Für die Herstellung der Mikrokapseln werden Düsen und Geräte entwickelt. Mit einem Lichtmeßverfahren wird der Strahlzerfall überwacht und kann auf einem Oszilloskop beobachtet werden. Die einzelnen Tropfen werden mit einem Integrator registriert. Dabei ergibt sich, daß die Peakfläche direkt proportional zur Projektionsfläche der Tropfen ist. Die Tropfengröße wird aus der Peakfläche und dem Volumenstrom berechnet. Für eine statistische Auswertung werden aus den Peakflächen der Mittelwert und die rel. Standardabweichung errechnet.

Anschließend werden Wandmaterialien vorgestellt und allgemeine Regeln eruiert, wie dichte Kapseln hergestellt werden können. Verschiedene Flüssigkeiten werden verkapselt und Rezepturen sowie Eigenschaften der Mikrokapseln verglichen. Daraus ergibt sich, daß für jede Flüssigkeit eine optimale Rezeptur entwickelt werden muß, um Mikrokapseln mit gewünschten Eigenschaften zu erhalten.

Für die Mikroverkapselung von fetten Ölen eignen sich Gelatine

und Agar-Agar. Nicethamid kann ebenfalls mit Gelatine verkapselt werden. Ätherische Öle lassen sich gut mit Alginaten verarbeiten.

Außerdem werden einige Rezepturen mit synthetischen Polymeren vorgestellt. Dichte Mikrokapseln werden damit nicht erzielt; es wird der Einfluß von Wasser auf die Permeabilität und Stabilität von Kapselwänden aus Cellulosederivaten und Eudragiten untersucht.

Die Mikroverkapselung durch Zertropfen von Flüssigkeitsstrahlen stellt ein Verfahren dar, bei dem die Größe der Mikrokapseln, ihr Füllungsgrad und ihre Eigenschaften nicht vom Zufall abhängen, sondern geplant werden können.

Verzeichnis der Abkürzungen

a	Beschleunigung
a	Kapillaritätskonstante in Formel (4),(5) und (6)*)
A	Fläche
A_A	Peakfläche
A_T	Projektionsfläche eines Tropfens
d, d_T	Tropfendurchmesser
D	Düsendurchmesser
D'	Grenzdurchmesser der Düse
f	Frequenz
g	Erdbeschleunigung
ΔH_v	Verdampfungsenergie
l	Länge
p	Druck
r	Radius
R	allgemeine Gaskonstante
t	Zeit
T	absolute Temperatur
T_R	relative Tropfengröße
v	Strömungsgeschwindigkeit
V	Volumen
$\dot{V}$	Volumenstrom
V_1	Molvolumen
We_1	Weberzahl 1
δ	Löslichkeitsparameter
η	dynamische Viskosität
ϑ	Temperatur in °C
λ	Wellenlänge
ρ	Dichte
σ	Ober- oder Grenzflächenspannung

*) Abkürzung wurde aus der Orginalliteratur übernommen

Literaturverzeichnis

(1) W. Sliwka, Mikrokapseln, Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie 4. Aufl., Bd.16, S.675, Verlag Chemie Weinheim 1972

(2) W. Sliwka, Angew. Chem.87, 556 (1975)

(3) H. Sucker, P. Fuchs, P.Speiser, Pharmazeutische Technologie 1. Aufl., S.483, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1978

(4) M. Gutcho, Microcapsules and Mikroencapsulation Techniques, Chem.Technol.Rev.73, Noyes Data Corp., Park Ridge, N.J. 1976

(5) M.Gutcho, Mikrocapsules and Other Capsules Advances since 1975, Chem.Technol.Rev.135, Noyes Data Corp.,Park Ridge N.J. 1979

(6) W.B. Ennis,Jr., und D.T.James, Sience 112, 43 (1950)

(7) F. Lim, R.D. Moss, J. Pharm. Sci 70, 351 (1981)

(8) R.D. Dietert, International Laboratory 9 ,11 (1979)

(9) R.L. Nolen, Jr., L.B. Kool, J.Pharm. Sci 70, 364 (1981)

(10) R.E. Sparks, R.M. Salemne, P.M Meier, M.H. Litt, O. Lindan, Trans. Am. Soc. Artif. Intern. Organs 15, 353 (1969)

(11) E. Cornelis van Erven, J.C. Jansen DBP 1007471 (1956), Trifax N.V. Chemisch-Pharmazeutische & Etractiebeedrijven

(12) M.J. Fulwyler, C. Hatcher, US-Patent #679241 (1976), DBP 2717097 (1977), Coulter Elektronics Inc.

(13) T.Suzuki, K. Matsumura, H. Ma'eda, A.Ima'i, N. Kurokawa DBP 2658587 (1977), Morishita Jintan Co. Ltd.

(14) Charles Jung, Guido Ledergerber, DBP DE 3035845 A1 (1980), Gesellschaft zur Förderung der industrieorienntierten Forschung an den Schweizerischen Hochschulen und weiteren Institutionen

(15) M.J. Fulwyler, US-Patent #3,790,492 (1974), United States Atomic Energy Commission

(16) Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie 3. Aufl., Bd.7, S.290, Urban & Schwarzenberg, München, Berlin 1956

(17) Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie 4. Aufl., Bd.11

S.193 - S.411, Verlag Chemie, Weinheim 1972
(18) P. Schmidt, P. Walzel, Chem.-Ing.-Tech.52, 304 (1980)
(19) P. Schmidt, Chem.-Ing.-Tech. 39, 375 (1967)
(20) P. Walzel, H. Michalski, Verfahrenstechnik 14, 157 (1980)
(21) M. Dosoudil, Chem.-Ing.-Tech. 43, 1172 (1971)
(22) Th. Lohnstein, Ann. Physik 20, 237-268, 606-618 (1906)
(23) W.D. Harkins, F.E. Brown, J.Am.Chem.Soc., 41, 499 (1919)
(24) E.V.L.N.Rao, R.Kumar, N.R.Kuloor,Chem.Engng.Sci.21,867(1966)
(25) C.B.Hayworth, R.E.Treybal, Ind.Engng.Chem., 42, 1174 (1950)
(26) W. Gösele, Chem.-Ing.-Tech. 40, 37 (1968)
(27) Lord Rayleigh, Proc. London Math. Soc. 10, 4 (1878)
(28) C. Weber, Z. Angew. Math. Mech. 11, 137 (1931)
(29) W.Ohnesorge, Z. Angew. Math. Mech. 16, 355 (1936)
(30) A. Haenlein, Forschung im Ingenieurwesen 2, 139 (1931)
(31) P. Naefe, H. Ringel, E. Zimmer, Chem.-Ing.-Tech. MS 584/78
(32) G.F. Scheele, B.J. Meister, AIChE Journal, 15, 70 (1969)
(33) R.W.Pohl, Einführung in die Physik, 17. Aufl., Bd.1 S.125 Springer Verlag, Berlin, Heidelberg, New York 1969
(34) L.Prandt, W.Oswatitsch, K.Wieghardt, Führer durch die Strömungslehre, 7.Aufl, S.484, Friedr.Vieweg, Braunschweig 1969
(35) P.List, L.Lörhammer, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4. Neuausgabe, Bd. 2, S. 1141, Springer Verlag 1969
(36) P.List, L.lörhammer, Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis, 4. Neuausgabe, Bd. 7B , S. 1, Springer Verlag 1977
(37) R.Voigt, Lehrbuch der pharmazeutischen Technologie, S.304, Verlag Chemie, Weinheim 1975
(38) Katalog pharmazeutischer Hilfsstoffe. Ciba-Geigy AG, Hoffmann-La Roche & Co AG, Sandoz AG, Basel 1974
(39) R.Müller, Pharmazeutische Verfahrenstechnik heute,12,87(1983) Beil.d.Dtsch.Apoth.Ztg.123, (1983)
(40) R.Müller, Pharmazeutische Verfahrenstechnik heute,13,91(1983) Beil.d.Dtsch.Apoth.Ztg.123, (1983)
(41) J. Gahm, Verfahrenstechnik 16, Heft 9,10,11 (1982)

(42) D. Fehr, G. Stenzhorn, Pharm. Ztg., 124, 2342, (1979)
(43) D. Fehr, Pharm. Ztg., 125, 1300 (1980)
(44) B. Böhme, K.Hartke, Kommentar zum Europäischen Arzneibuch, Bd.1 und Bd.2, S.1001, Wiss. Verlagsges. Stuttgart 1976
(45) K.G. Sch., Elektronik 29, 11 (1980)
(46) G.F. Scheele, B.J. Meister, AIChE Journal, 14, 15 (1968)
(47) K.Ruff Chem.-Ing.-Tech. 50, 441 (1978)
(48) E.Schellmann, Düsen und Zerstäuber, Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie 4. Aufl., Bd.2, S.254
(49) Kunststoffe, Lacke, Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie 4. Aufl., Bd.15 S. S.372 u. S.652
(50) Lösemittel, Ullmanns Encyklopädie der technischen Chemie 4. Aufl., Bd.16, S.282
(52) H.G.Elias, Makromoleküle, 4.Aufl., S.176, Hüthig & Wepf Verlag Basel, Heidelberg, New York 1981
(53) A.N.Martin, J.Swarbrick, A.Cammarata, Physikalische Pharmazie 2.Aufl., S.291, Wiss.Verlagsges. Stuttgart (1980)
(53) H.F.Mark, N.G.Gaylord, N.M.Bikales, Encyclopedia of Polymer Science and Technology, Volume 12, S.651, John Wiley & Sons, Inc. New York, London, Sydney 1970
(54) R.C.Weast, M.J.Astle, CRC Handbook of Chemistry and Physiks, 62nd Edition, CRC Press, Inc., Boca Raton, Florida 1981-1982
(55) Äthylcellulose, Revised EC Specification/April 1982, Hercules GmbH, Hamburg

L E B E N S L A U F

Name:	Werner Bothe
geboren:	26.4.1954 in Gielde, Landkreis Wolfenbüttel

Schulbildung

1960 - 1964	Grundschule Gielde
1964 - 1970	Realschule: Albert-Schloenbach-Realschule Salzgitter-Bad 3.6.70 Mittlere Reife

Berufsausbildung

1970 - 1972	Fachoberschule: Fachbereich Ingenieurwesen/ Technik an der Gewerblichen Berufsschule II, Braunschweig Praktikum im Rahmen der 11.Klasse der FOS beim Fernmeldeamt Braunschweig und der Siemens AG Braunschweig 11.7.72 Fachhochschulreife

Studium

1972 - 1975	Studium an der Fachhochschule Braunschweig-Wolfenbüttel, Fachrichtung Elektrotechnik, Studiengang Nachrichtentechnik 1.7.75 Staatsexamen als Ingenieur (grad.)

Berufstätigkeit

1975 - 1976	Projektierungsingenieur bei der Siemens AG, Braunschweig

Hochschulstudium

1976 - 1979	Studium der Pharmazie an der Eberhard-Karls-Universität Tübingen 4.9.79 Zweiter Abschnitt der Pharmazeutischen Prüfung bestanden
1979 - 1980	Praktischen Ausbildung nach § 3 der Approbationordnung für Apotheker 1.10.79 - 31.3.80 Dr. Linz'sche Apotheke, Tübingen 1.4.80 - 30.9.80 Pharmazeutisches Institut der Universität Tübingen 3.12.80 Approbation als Apotheker
Seit Mai 1980	Wissenschaftlicher Angestellter am Pharmazeutischen Institut bei Prof. Dr. E. Graf, Lehrstuhl für Pharmazeutische Technologie 1.4.80 - Nov.83 Dissertation "Mikroverkapselung von Arzneistoffen durch Zertropfen von Flüssigkeitsstrahlen" unter Anleitung von Prof. Dr. E. Graf

Meine akademischen Lehrer an der Universität Tübingen waren neben Herrn Professor Dr.E.Graf die Herrn Professoren und Dozenten

A.-W.Alfermann, H.P.T.Ammon, H.Auterhoff, R.-E.Bader, O.Brösamle, K.H.Gaukler, H.Hamacher, K.A.Kovar, E.Lindner, W.Nackel, E.Mechler, H.Pommer, E.Reinhard, H.Schilcher, J.E.Schultz, H.Seiler, E. Verspohl

Danksagung

Für die wertvollen Anregungen und die freundliche Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit möchte ich meinem Doktorvater

Herrn Prof. Dr. E. Graf

besonders herzlich danken.

Herrn Dr. J. Gahm von der Firma Carl Zeiss danke ich für die Durchführung der Teilchenanalyse und die Bestimmung der Formfaktoren.

Herrn Prof. Hermann und Frau Adam vom Institut für Angewandte Physik der Universität Tübingen danke ich für die Anfertigung der rasterelektronenmikroskopischen Aufnahmen.

Meinen Kollegen im Arbeitskreis danke ich für die gute Zusammenarbeit.

Herrn Sigloch, unserem Werkstattmeister, und seinen Mitarbeitern danke ich für die sorgfältige Durchführung der Metallarbeiten.

Druck und Verarbeitung: copy shop, Darmstadt, Tel. 21353